

*Kristallstruktur-Design und konzeptionelle
Entwicklung zur frühzeitigen Erkennung
von supramolekularen Komplexen*

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften



Vorgelegt beim Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
der Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von

Ton Quoc Cuong

aus Saigon

Frankfurt am Main 2009

(D 30)

vom Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie der Johann Wolfgang Goethe-Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Dieter Steinhilber

Gutachter: 1. Prof. Dr. Ernst Egert
2. Prof. Dr. Martin Ulrich Schmidt

Datum der Disputation: 18.12.2009

Für meine geliebte Tochter Sarah

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich in erster Linie an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. Ernst Egert richten, der mir das interessante Thema zur Verfügung gestellt und mir in zahlreichen Diskussionen Hilfestellungen gegeben hat. Seine menschliche und nette Umgangsform hat mir in den Jahren meiner Arbeit sehr geholfen.

Desweiteren möchte ich mich herzlich bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises für ihre Fragen und Diskussionen, die mich inspiriert haben, bedanken.

Herrn Guido Wagner und Dr. Kai Ruth möchte ich für ihre Freundschaft sowie für das intensive Korrekturlesen danken. Nicht zu vergessen ist die hilfsbereite Frau Maria Scholtysik. Ihr verdanke ich die präzise Durchführung von vielen IR-Messungen.

In der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Martin U. Schmidt möchte ich mich besonders bei Herrn Christian Buchsbaum für die Unterstützung bei der Berechnung von Gitterenergien mittels des Cerius2-Programms bedanken. An Frau Edith Alig ist mein herzlicher Dank für die Durchführung der gesamten Pulvermessungen gerichtet.

Herrn Dr. Michael Bolte gilt mein wärmster Dank. Von ihm habe ich eine Menge kristallographische Grundlagen erlernt. Seine stete Unterstützung und Anregung bei kristallographischen Fragestellungen waren sehr hilfreich. Weiterhin danke ich ihm für das Korrekturlesen der Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. Martin Schmidt bedanke ich mich für das zur Verfügung stellen des Programms Cerius2 zur Berechnung der Gitterenergie.

Herrn Dr. Jan W. Bats danke ich für die Hilfestellungen in kristallographischen Fragen.

Dr. Detlef Hoffmann gilt mein Dank für die Durchführung der Rechnungen mit Flex-Cryst.

Für die anfängliche Unterstützung von SUPRA-Rechnungen an AA-DD-Komplexverbindungen möchte ich Herrn Dr. Olaf Söntgen danken.

Bei meiner Familie möchte ich mich für die mentale Unterstützung bedanken, insbesondere bei meiner lieben Frau für ihre Kraft und ihren Beistand, sowie das Korrekturlesen der Arbeit.

Für die im Hintergrund so unscheinbare aber doch deutlich spürbare Unterstützung von dritten Personen, die nie an mir gezweifelt haben, möchte ich meinen Dank bekunden.

Abkürzungsverzeichnis

A	Akzeptoren
Abb.	Abbildung
API	Active Pharmaceutical Ingredient
cm ⁻¹	Wellenzahl
CSD	Cambridge Structural Database
CSP	Crystal Structure Prediction
D	Donoren
DMAC	N,N-Dimethylacetamid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EE	Essigsäureethylester
ESI	Elektronensprayionisation
et al.	und andere
EZ	Elementarzelle
IR	Infrarot
Kap.	Kapitel
kJ	Kilojoule
KP...	Nummerierung der synthetisierten Komplexe
NMP	N-Methyl-2-pyrrolidon
NMR	nuclear magnetic resonance
PDB	Protein Data Bank
RHF	Restricted Hartree-Fock
RNA	Ribonukleinsäure
RSA	Röntgenstrukturanalyse
s	Sekunde
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
Z	Zahl der Moleküle in der Elementarzelle

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Thema und Zielsetzung	3
3	Theorie von supramolekularen Komplexen und H-Brücken	5
3.1	Supramolekulare Erkennung	7
3.2	Definition von H-Brücken	8
3.2.1	Die H-Brückenbindung	9
3.2.2	H-Brücken im Eiskristall	10
3.3	Proteine	12
3.4	Nukleinsäuren	13
3.5	Kohlenhydrate	14
3.6	Kristallisationsprozess von supramolekularen Komplexen	15
3.7	H-Brücken als Katalysatoren	16
3.8	Kooperativer Effekt durch H-Brücken	17
3.9	H-Brückenmuster	18
3.10	Co-Kristalle	18
4	Untersuchung von Komplexverbindungen mit dem AA-DD-Muster	20
4.1	Co-Kristallisationsversuche an AA-DD-Verbindungen	20
4.2	Schlussfolgerung	28
5	Stolpersteine auf dem Weg zum supramolekularen Komplex	29
5.1	Tautomerieeffekt	30
5.2	Intramolekularer Protonentransfer	32
5.3	Oxidation und Protonentransfer bei der Co-Kristallisation	35
5.4	Lösungsmitteltest	37

5.5	Hydrolyse, Protonierung und anschließende Interaktionen mit Lösungsmittelmolekülen	38
6	Einbau von Lösungsmitteln im Kristall	40
6.1	Gitterenergieberechnungen	41
6.2	Solvatverbindung aus 2,4-Diamino-6-methyltriazin und Dimethylformid	43
6.3	Solvatverbindung aus 2,4-Diamino-6-methyltriazin und Dimethylsulfoxid	44
6.4	Solvatverbindung aus 2,4-Diaminochinazolin und <i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	46
6.5	Schlussfolgerung	47
7	Kontrolle des Co-Kristallisationsprozesses mit Hilfe der Kristallstrukturvorhersage	48
7.1	Das FlexCryst-Programm: Kristallstrukturberechnung von kleinen organischen Molekülen	50
7.2	Schlussfolgerung	52
8	Überprüfung auf mögliche Wechselwirkungen im IR-Spektrum	54
9	Informationen über mögliche Wechselwirkungen mittels Pulverdiffraktometrie	60
9.1	Die solid-state Grinding-Methode	60
9.2	Die Schmelzmethode	64
9.3	Schlussfolgerung	67
10	Untersuchungen am AAA-DDD-Muster	68
10.1	Berechnung des Energieaufwands einer konformationellen Änderung für eine Komplexbildung	68
10.2	Vorselektionschritte von Ausgangsverbindungen für die Komplexbildung .	72
10.3	Darstellung sämtlicher Verbindungen mit dem AAA-Muster	74
10.4	Schlussfolgerung	76
11	Untersuchungen am AAD-DDA-Muster	77
12	Untersuchungen am ADA-DAD-Muster	80
12.1	Donor/Akzeptor-Muster in den Ausgangskomponenten	81
12.2	Polymorphieerscheinungen bei Co-Kristallen	86
12.3	Moleküle mit Torsionsfreiheitsgraden	88

12.4 Erzwungene Konformationsänderungen durch intramolekulare nicht-kovalente Bindungen	91
13 Stöchiometrische Synthese von kleinen organischen Co-Kristallen	93
13.1 1:1-Komplex	93
13.2 1:2-Komplexe mit Einbau von DMSO	96
13.3 1:3-Komplexe	98
13.4 Schlussfolgerung	102
14 Sterische Effekte zur gezielten Hinderung von H-Brücken	103
14.1 Erweiterung der H-Brückenvernetzung durch zusätzliche Akzeptoren . . .	103
14.2 Sterisch anspruchsvolle Substituenten beeinflussen das Wechselwirkungsmuster	111
14.3 Schlussfolgerung	114
15 Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen mittels molekularer Erkennung	115
15.1 Leitprinzip der molekularen Erkennung	117
15.2 Aciclovir	118
15.3 Amilorid	119
15.4 Griseofulvin	124
15.4.1 Das Gegenstück Amidinothioharnstoff	125
15.5 Trimethoprim	131
15.5.1 Andockstellen von Trimethoprim an seinen Rezeptoren	141
15.6 Schlussfolgerungen	143
16 Experimenteller Teil	145
16.1 Chemikalien	145
16.2 Einkristalldiffraktometrie	145
16.3 Pulverdiffraktometrie	146
16.4 Schmelzpunktbestimmung	146
16.5 IR-Messungen	146
16.6 Kristallisationsmethoden	147
16.7 Lösungsversuche	147
16.8 Durch Schmelzen zum Co-Kristall?	149
17 Zusammenfassung	150

18 Tabellen mit kristallographischen Daten von allen Verbindungen	154
Abbildungsverzeichnis	204
Tabellenverzeichnis	213
Literaturverzeichnis	215

1 Einleitung

Unsere wissenschaftliche Erkenntnis hat kaum die Oberfläche der komplexen Gesamtheit berührt. Unser Wissen und Unwissen stehen in einer Relation, deren Ausdruck astronomische Ziffern erfordern würde. Mit der Wissenschaft ist es wie bei einem Moor: Nur ihre Oberfläche ist brauchbar; zehn Zentimeter darunter ist alles tot. Fast alles ist veraltet, und man kann kaum noch etwas davon gebrauchen. Entweder ist das Problem gelöst oder der Ansatz ist nicht mehr aktuell.

„In sechs Tagen vom Chaos zum Menschen“ von Werner Gitt [1]

Diese wissenschaftliche Forschungsarbeit bringt ausschließlich Detailwissen hervor. Je mehr Details die Wissenschaft untersucht und sie in die Karte einfügt, desto mehr neue Löcher und Horizonte tun sich auf. Mit jedem neu erworbenen Wissen erweitert die Wissenschaft, auch wenn es simpel und leicht nachvollziehbare Ansätze sind, auch die Grenzen des Unbekannten.

Unter den bekannten chemischen Wechselwirkungen sind die unscheinbarsten Wechselwirkungen in der Entwicklung und im Aufbau von Leben die bedeutendsten. Bei chemischen Reaktionen handelt es sich allgemein um das Aufbrechen von Bindungen und die Neuverknüpfungen zwischen Atomen. Um dieses zu bewältigen und auch den Verlauf der Reaktionen zu kontrollieren, bedienen sich Chemiker aufgrund ihrer Kenntnisse der verschiedenen Reaktionstypen, um zu ihren Zielen zu gelangen. Die stärksten chemischen Bindungen, die wir kennen, sind die kovalenten Bindungen, die am Beispiel des Diamanten anschaulich demonstriert werden. Die H-Brückenbindung hat fließende Übergänge zu so unterschiedlichen Effekten wie der kovalenten Bindung, der ionischen, der Kation- π - und der van-der-Waals-Wechselwirkung [2]. Der Begriff H-Brückenbindung wurde schon in den Anfängen des 20. Jahrhunderts von Pionieren wie Pauling, Latimer,

Huggins und Rodebush erwähnt. Doch hat ihre Bedeutung erst durch die Erforschung und Entdeckung der Prinzipien, welche der DNA-Struktur zugrundeliegen und durch Watson und Crick in den frühen 50er Jahren aufgedeckt wurden, zugenommen. Schwache chemische Wechselwirkungen dürfen nicht einzeln betrachtet werden, sondern man muss sie stets als Gesamtheit eines Konstruktes ansehen. Um zu verstehen, wie die Wechselwirkungen in einem Strukturkomplex auftreten, müssen zuerst kleine Modelle erzeugt werden, die dieser Struktur möglichst ähnlich sind. Dieses Ziel kann erreicht werden, indem man zwei Moleküle mit einem bestimmten Wechselwirkungsmuster auswählt und sie anschließend auf molekularer Ebene analysiert mit dem Fokus auf die auftretenden Interaktionen.

Die Fähigkeit von Molekülen zur Ausbildung supramolekularer Komplexe hat in den letzten Jahren in verschiedenen Bereichen der Wissenschaft zunehmend an Beachtung gewonnen. H-Brückenbindungen spielen in den biologischen Strukturen eine gewichtige Rolle; dies führte dazu, dass Wechselwirkungen in Wirkstoff/Rezeptor-Komplexen in der pharmazeutischen Industrie intensiv erforscht werden, um die Effizienz von Wirkstoffen zu optimieren. Der Anteil der Wasserstoffbrückenbindung an den Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Rezeptor ist sehr unterschiedlich. Die supramolekulare Chemie analysiert vorwiegend schwächere, zwischenmolekulare Wechselwirkungen, welche die Selbstorganisation mehrerer Komponenten zu Übermolekülen bzw. supramolekularen Komplexen einleiten. Basierend auf dieser Grundlagenforschung zu molekularen Erkennungsprozessen können später neue Wirkstoffe entwickelt bzw. bestehende Wirkstoffe optimiert werden.

Mit den Ergebnissen der in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen sollen später Erkenntnisse über die Interaktionen der verschiedenen Moleküle auf der Basis von H-Brückenbindungen erlangt werden, um die komplexeren Wechselwirkungen zwischen Proteinen und Liganden bzw. Wirkstoffen mit ihren Wirkorten besser verstehen zu können. Das Ziel dieser Forschung ist das Design von wasserstoffbrücken-gebundenen Komplexen zwischen kleinen organischen Molekülen als Modelle für die Wirkstoff/Rezeptor-Komplexe.

2 Thema und Zielsetzung

Bei der Bildung supramolekularer Komplexe aus Molekülen mit Donor- und Akzeptorgruppen hängt das Bindungsmuster in spezifischer Weise von den Strukturen der beteiligten Moleküle ab. Diese Arbeit beschäftigt sich mit Komplexen bestehend aus kleinen organischen Molekülen, welche als Modelle für Wirkstoff/Rezeptor-Komplexe dienen können. Um eine Vielzahl unnötiger Experimente zu vermeiden, wurde das von unserer Arbeitsgruppe entwickelte SUPRA-Programm [3] eingesetzt, um die bevorzugten Strukturen supramolekularer Komplexe aus vorgegebenen Konformationen der Einzelmoleküle zu berechnen. Mit Hilfe der implementierten Kraftfeldrechnungen können die Komplexe energetisch bewertet werden, um anschließend potenzielle Bindungspartner auszuwählen. Durch Co-Kristallisationen sollen die vorhergesagten Strukturen experimentell verifiziert werden.

Nach ersten Erfolgen mit Homo-Dimeren aus selbstkomplementären Verbindungen beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe intensiv mit der Bildung von Komplexen zwischen zwei verschiedenen Verbindungen (Hetero-Dimere). Moleküle mit geeigneter Anordnung von H-Brücken-Donoren (O-H, N-H, aber auch C-H) und -Akzeptoren (beispielsweise Pyridin-Derivate mit weiteren funktionellen Gruppen) werden kombiniert und deren Strukturen berechnet. Die energetisch günstigsten Strukturen werden ausgewählt und – eventuell nach einer Synthese der Ausgangsverbindungen – experimentell untersucht.

Während für die Berechnung von Molekülen in der Gasphase einige Programme existieren, ist dies für die Konformationsanalyse eines aus zwei oder mehreren organischen Molekülen gebildeten supramolekularen Komplexes noch nicht ausgereift. Zwar ist es möglich, für einen Komplex mit bekannter Struktur eine Energieminimierung durchzuführen, doch das Absuchen des gesamten Konformationsraumes nach energetisch günstigen Strukturen scheitert aufgrund des hohen Rechenaufwandes, da die Anzahl der Rechenschritte exponentiell mit der Zahl der konformationellen Freiheitsgrade ansteigt. Problematisch wird dies vor allem dort, wo neben der räumlichen Anordnung der Moleküle zueinander auch noch interne Freiheitsgrade wie z. B. Torsionswinkel eine Rolle

spielen.

Eines der Ziele dieser Arbeit ist es, die Abhängigkeit der Strukturen beteiligter Moleküle von den H-Brücken-Bindungsmustern genauer zu untersuchen. Dazu sollen Dimere betrachtet werden, die mindestens über zwei H-Brückenbindungen verfügen. Zunächst sollen potentielle Bindungspartner ausgewählt und anschließend deren Fähigkeit zur Bildung von wasserstoffbrücken-gebundenen supramolekularen Komplexen mittels des SUPRA-Programms untersucht werden. In den meisten Fällen kristallisieren Verbindungen selbstkomplementär. Die Unterscheidung zwischen Rekristallisation und Co-Kristallisation liegt in ihrer Absicht. Die unterschiedliche Bioverfügbarkeit mancher polymorpher Wirkstoffe weckt bei der Pharmaindustrie großes Interesse. Komplexe aus zwei verschiedenen Wirkstoffen können sowohl das Verhalten der Bioverfügbarkeit als auch die physikalischen Eigenschaften verändern und sind daher für die Pharmaindustrie von großem Interesse. Mit Hilfe der Einkristallstrukturanalyse können die H-Brückenmuster am besten aufgezeigt werden.

Informationen über physikalische, biologische und chemische Eigenschaften von Verbindungen lassen sich oft über die Kenntnis ihrer dreidimensionalen Anordnung herleiten. Diese Informationen beziehen Chemiker des Öfteren aus den experimentellen Daten vorgegebener Strukturen. Mit Hilfe von berechneten Kristallstrukturen lassen sich diese Eigenschaften der Komponenten vorhersagen. Im Rahmen dieser Arbeit wird das FlexCryst-Programm zur Kristallstrukturvorhersage in Anspruch genommen. Stimmt die vorhergesagte Struktur einer Verbindung mit der experimentell bestimmten Struktur überein, so ist dieses der Beweis dafür, dass die Modelle zur Darstellung der interatomaren Wechselwirkungen annähernd richtig beschrieben wurden. Ist die Kristallstruktur eines Co-Kristalls bekannt, so kann nachfolgend die Gitterenergie der Verbindungen theoretisch berechnet werden, um mit Hilfe dieser Informationen später eine Aussage über die Konkurrenz-Co-Kristallisationen einer Mischung treffen zu können. Durch Co-Kristallisationsansätze sollen die vorhergesagten Strukturen experimentell verifiziert werden. Auf dem Weg zum Design von wasserstoffbrücken-gebundenen Hetero-Dimeren wurden bereits zahlreiche Homo-Dimere aus selbstkomplementären Verbindungen hergestellt. Ein wichtiges Werkzeug für solche Untersuchungen ist die CSD (Cambridge Structural Database). Mit Hilfe dieser Datenbank können Statistiken über die geometrischen Anordnungen sowie wichtige Parameter über die H-Brückenbindungen erhoben werden. Nach dem Ende dieser Entwicklungsphase sollen in naher Zukunft Untersuchungen an Wirkstoff/Rezeptor-Modellen durchgeführt werden.

3 Theorie von supramolekularen Komplexen und H-Brücken

Die supramolekulare Chemie ist ein Begriff, der in den letzten Jahrzehnten von Chemikern, Biochemikern und Pharmazeuten sehr häufig verwendet wurde. Das Wesen der supramolekularen Chemie ist, dass die aus ihr hervorgehenden Verbindungen nicht durch kovalente Bindungen entstanden sind, sondern durch nicht-kovalente Synthese. Jean-Marie Lehn versuchte mit einer einfachen Darstellung, die supramolekulare Chemie zu beschreiben. Das Konzept dieser Chemie besteht darin, ein System aus mindestens zwei verschiedenen Komponenten durch Fixierung mittels der molekularen Erkennung bzw. der Koordination zu erhalten. Die treibende Kraft für solche Selbstorganisationen aus intermolekularen, nicht-kovalenten Bindungen wird durch elektrostatische, van der Waals- und H-Brückenwechselwirkungen hervorgerufen. Die Addukte aus dieser Synthese werden als supramolekulare Komplexe bezeichnet, wobei dieser Begriff nochmals in zwei Kategorien gegliedert werden muss: metallorganische und organische Komplexe (Abb. 3.1).

In dem blau dargestellten Kasten befinden sich neutrale und geladene organische Komponenten sowie Lösungsmittelmoleküle und Metallionen. Durch die differenzierte Selbstorganisation zwischen den Komponenten entstehen die jeweilig stabilsten Komplexe (gelber Kasten). Mit Hilfe der Selbstorganisation findet eine Paarung der Verbindungen zum energetisch günstigsten Komplex statt. Das Beispiel für einen metallorganischen Komplex ist eine Verbindung aus der CSD mit dem Refcode ABIDAR. Dabei ist zu bemerken, dass nicht alle Komponenten von ABIDAR dargestellt sind. Die zwei Beispiele für organische Co-Kristalle sind im Laufe dieser Arbeit bestimmt worden. Begründer der Komplexchemie war Alfred Werner. Er beschäftigte sich lange mit der Untersuchung von Komplexen, um das Verständnis von Verbindungen höherer Ordnung zu vermitteln. Nach Werners Auslegung besteht ein Komplexion oder ein Komplexmolekül aus einem Metallion oder Metallatom im Zentrum. Um das Zentralteilchen können sich mehrere Ionen oder Moleküle, auch Liganden genannt, anlagern. Ein Ligand muss dem Zen-

tralatom mindestens ein Elektronenpaar für die Bildung einer Bindung zur Verfügung stellen. Eine solche Verknüpfung wird als dative bzw. koordinative Bindung bezeichnet. Unter Alfred Werners Definition von Komplexverbindungen wird der Begriff „Metallorganische Komplexe“ sehr ausführlich behandelt [4]. Eine andere Gruppe von Komplexen setzt sich aus rein organischen Verbindungen zusammen, die entweder nur aus neutralen oder aus geladenen Molekülen bestehen.

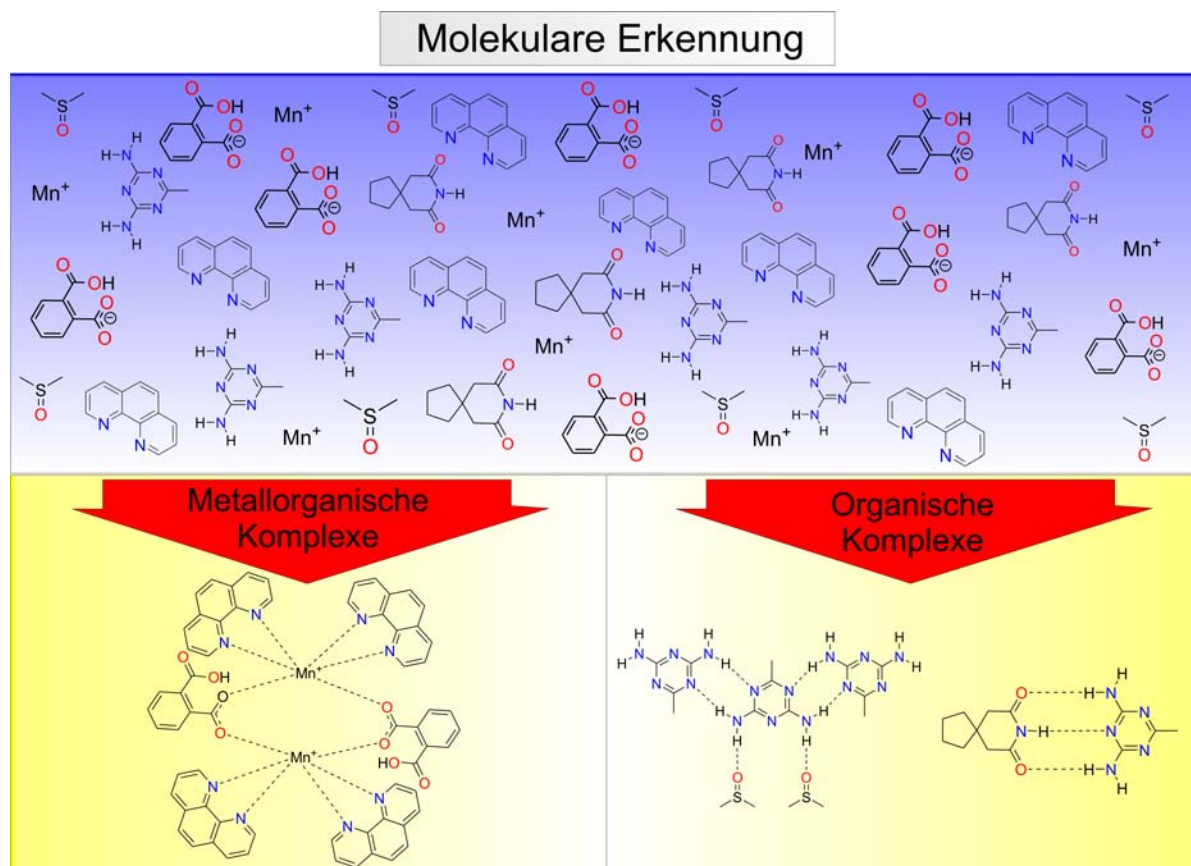


Abbildung 3.1: Eine schematische Darstellung für den Komplexierungsprozess aus diversen Molekülen.

Von den vielen bekannten metallorganischen Komplexen sind einige für den menschlichen Körper essentiell. Eisenkomplexe bilden die aktiven Zentren im Hämoglobin und in den Cytochromen. Das für den Menschen essentielle Vitamin B₁₂ ist ein Cobaltkomplex. In der Pflanzenwelt ist der Magnesiumkomplex im Chlorophyll für die Photosynthese bedeutungsvoll. Die supramolekularen aus rein organischen Verbindungen zusammengesetzten Komplexe spielen eine wichtige Rolle im Wirkstoffdesign. Dabei lag der Fokus dieser Arbeit besonders auf der H-Brückenwechselwirkung. Im Schema von Jean-Marie Lehn (Abb. 3.2) wird der Begriff „Supramolekulare Erkennung“ aufgezeigt [5].

3.1 Supramolekulare Erkennung

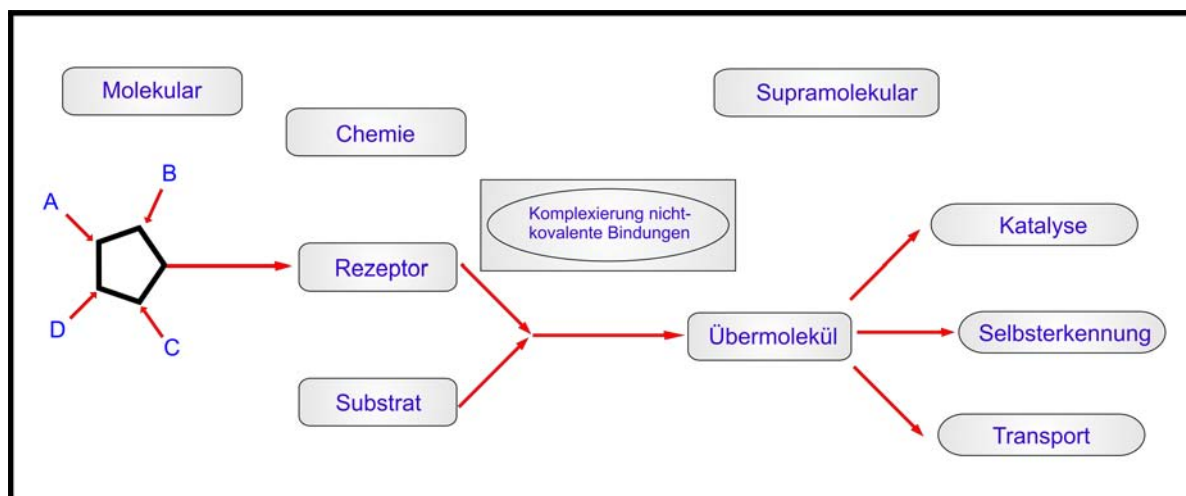


Abbildung 3.2: Supramolekulare Chemie - Konzepte und Perspektiven von Jean-Marie Lehn

Biologische Selbstorganisationsprozesse setzen voraus, dass die Strukturen durch viele schwache, nicht-kovalente Wechselwirkungen zwischen vorgeformten Untereinheiten aufgebaut werden können. Diese nicht-kovalenten Wechselwirkungen sind in vielen Fällen die Ursache für die Stabilität der resultierenden Strukturen. Das bekannteste Beispiel für eine Selbstorganisation im biologischen Grundgerüst des Menschen ist die molekulare Erkennung der DNA-Doppelhelix aus zwei komplementären Oligonukleotiden. Bevor es zur Helix-Bildung kommen kann, muss zuvor eine Minimalstruktur aus schätzungsweise 3-4 Basenpaaren bestanden haben. Die Bildung einer solchen Minimalstruktur ist sehr ungünstig. Die in kleinen Schritten gebildeten Basenpaare steuern einen großen negativen Beitrag der Bindungsenthalpie nach Gibbs bei und begünstigen somit die Helix-Bildung. Das Wachstum dieses Helixstranges ist kooperativ, da jede Basenpaarbildung die nächste Abfolge der Basenpaarentstehung fördert. Dies ist dem Reißverschlußprinzip ähnlich. Die stabilisierenden Wechselwirkungen, in diesem Fall die nicht-kovalenten Wechselwirkungen, gleichen also den Entropieverlust aus. Durch die dynamische Verknüpfung und Aufspaltung können somit Fehler bei der Basenpaarung korrigiert werden, um schließlich zur richtigen Verknüpfung und zu einer thermodynamisch stabileren Grundstruktur zu gelangen. Der Aufbau einer großen Struktur ist daher leichter möglich als der einer kleinen durch nur wenige nicht-kovalente Bindungen. Im Nanometerbereich können durch nicht-kovalente Polymerisation Architekturen von Nanoröhrchen aufgebaut werden, die in der Medizin als Kalium- bzw. Natrium-Kanäle eingesetzt werden [6]. Während die

metallorganischen Komplexverbindungen in der Metallurgie, analytischen Chemie, Biochemie, Wasseraufarbeitung und Färbung von Textilien ihre Verwendung finden, liegen die Schwerpunkte der organischen Komplexe in anderen Bereichen.

Mit der folgenden Aufzählung wird der Begriff H-Brücken in verschiedene Bereiche der Wissenschaft eingeordnet:

- Protein/Ligand-Wechselwirkungen (Wirkstoff/Rezeptor) [7–9]
- Flüssigkristalle [10, 11]
- Supramolekulare Studien in Biomedizin und Pharmazie
- Supramolekulare Studien in der Bioinformatik
- Aminosäuren/Basen-Wechselwirkungen
- Enantioselektivität
- Katalysatoren sowie Organokatalysatoren
- selbstheilende Wirkung bei Elastomeren sowie die Anwendung zur Darstellung von Polymeren [12–14]
- organische Nanostrukturen [15–18]

3.2 Definition von H-Brücken

Die Untersuchung der Eigenschaften von H-Brückenbindungen hat im Verlauf der letzten Jahrzehnte bedeutende Fortschritte erzielt. Quantenmechanische Berechnungen trugen im hohen Maße zum Verständnis dieser spezifischen Art zwischenmolekularer Wechselwirkungen bei. Systematische spektroskopische Untersuchungen an verschiedenartigen H-Brücken-Komplexen haben wesentlich das Wissen über die Donor- und Akzeptor-Eigenschaften bereichert [19]. Ein anderer Aspekt, der besonders für Chemiker von Interesse ist, ist der Einfluss von H-Brücken auf die Reaktionsgeschwindigkeit. In vielen Fällen werden die intermolekularen H-Brückenbindungen in Katalysatoren eingesetzt, um bestimmte Reaktionen zu beschleunigen. Die Bedeutung von H-Brücken in der Anwendung von Katalysatoren wird in Abschnitt 3.7 näher erläutert.

3.2.1 Die H-Brückenbindung

Die Theorie der H-Brückenbindung ist gegenwärtig schon fast in allen Bereichen gründlich untersucht. An dieser Stelle wird ein kurzes Resumee der Theorie dieser Wechselwirkung gezogen. Die H-Brücke ist in der Regel eine Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen einem Wasserstoffatom, welches kovalent an ein Atom (z. B. O, N, S) gebunden ist, und einem Atom mit mindestens einem freien Elektronenpaar. Die H-Brückenbindung ist eine gerichtete Wechselwirkung, wobei man Unterschiede zwischen starken, mittleren und schwachen unterscheidet. Als mittelstarke H-Brücken werden solche betrachtet, die der intermolekularen Wechselwirkung jeweils zwischen den einzelnen Wassermolekülen bzw. zwischen den einzelnen Zuckermolekülen vergleichbar sind. Die Dissoziationsenergie für diese mittelstarken H-Brücken liegt im Bereich zwischen 15-60 kJ/mol. Energien unter bzw. oberhalb dieses Intervalls werden als schwache bzw. starke H-Brücken angesehen. In Tabelle 3.1 werden die Kategorien der H-Brücken aufgeführt. Darin werden die Richtungspräferenzen, Bindungswinkel und -längen sowie Dissoziationsenergien aufgezeigt.

Parameter	starke H-Brücke	mäßig starke H-Brücke	schwache H-Brücke
Wechselwirkungstyp	stark kovalent	hauptsächlich elektrostatisch	elektrostatisch/ dispersiv
Bindungslängen $H \cdots A$ [Å]	1.2 - 1.5	1.5 - 2.2	> 2.2
$D \cdots A$ [Å]	2.2 - 2.5	2.5 - 3.2	> 3.2
Richtungspräferenz	stark	mäßig stark	schwach
Bindungswinkel [°]	170 - 180	> 130	> 90
Dissoziationsenergie [kJ mol ⁻¹]	60 - 160	15 - 60	< 15

Tabelle 3.1: Leitwerte zur Klassifizierung von H-Brücken

In dem Übersichtsartikel von Steiner [2] sind noch diverse H-Brücken-Muster erwähnt. Der Faltungsprozess von Proteinen unterliegt der thermodynamischen und kinetischen Kontrolle. Das thermodynamische Kriterium besteht darin, dass die Moleküle nur eine einzige gefaltete Konformation einnehmen, die unter physiologischen Bedingungen stabil ist. Diese Struktur stellt den nativen Zustand dar. Die Energie des nativen Zustands eines Proteins ist unter physiologischen Bedingungen nur geringfügig niedriger als die des denaturierten Zustands. Als Grund hierfür kann eine annähernd wechselseitige Aufhebung großer enthalpischer und entropischer Beiträge angeführt werden. Während die Konformationsentropie den denaturierten Zustand stark begünstigt, zeigt die Analyse der Beiträge zur effektiven Energie, dass unpolare Gruppen den gefalteten Zustand favorisieren.

3.2.2 H-Brücken im Eiskristall

Am besten lassen sich H-Brückenbindungen am Beispiel des Wassermoleküls aufzeigen. Wasser kristallisiert unter diversen Bedingungen in verschiedenen Modifikationen aus. Unter atmosphärischen Bedingungen bildet sich die stabilste Struktur des Eises mit der Raumgruppe $P6_3/mmc$ (Ih) aus (Abb. 3.3). Diese Eisstruktur ist nur eine von insgesamt dreizehn verschiedenen Eismodifikationen, die bei unterschiedlichen Bedingungen entstehen können. Die wunderschönen Eisformen (Abb. 3.4 und Abb. 3.5) sind die Folgen von intermolekular gerichteten H-Brückenwechselwirkungen. Das Wasser, ein simples und kleines Molekül, ist in seiner Bedeutung in der belebten und unbelebten Welt von größter Wichtigkeit. In Eiskristallen ist das Wasser als Reinstoff vorhanden und fasziniert in mikroskopischer Sicht; im Zusammenspiel mit anderen Molekülbaueinheiten sowie für den menschlichen Körper ist dieses kleine Molekül unverzichtbar. Das Eis Ih besitzt eine ähnliche Struktur wie die eines Diamanten. Im Diamantgitter liegen starke kovalente Bindungen zwischen den einzelnen Kohlenstoffatomen vor, während in dem Eis Ih die Struktur von H-Brückenbindungen bestimmt wird.

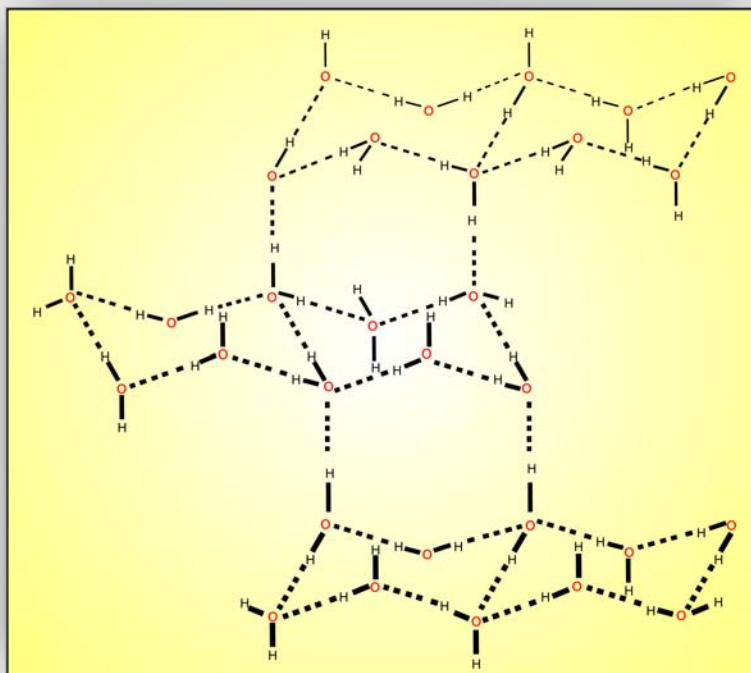


Abbildung 3.3: Hexagonale Struktur von Eis Ih

Die Bilder in Abb. 3.4 und Abb. 3.5 spiegeln die Schönheit und Faszination dieser Eiskristallverbindungen wider [20]. Mikroskopisch betrachtet, werden solche Eisstrukturen von nicht-kovalenten Interaktionen geformt [21].

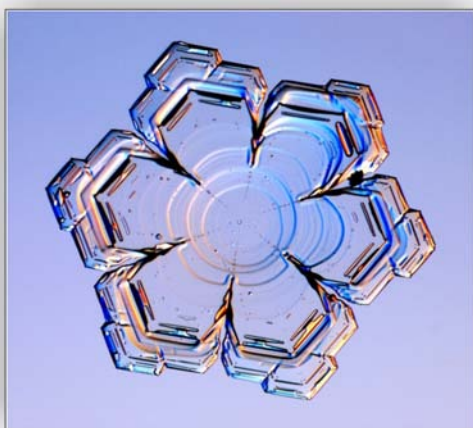


Abbildung 3.4: Eiskristall 1



Abbildung 3.5: Eiskristall 2

Mit Hilfe von Analysemethoden wie der Röntgen- und Neutronenbeugung, sowie mit-

tels der Infrarot-Raman-Spektroskopie, Absorptions- und Emissions-Spektroskopie (sofern an der Wasserstoffbrücke chromophore Gruppen beteiligt sind) können genauere Erkenntnisse über die physiologische Bedeutung der H-Brückenbindung gewonnen werden. Die H-Brückenbindungen sind Wechselwirkungen zwischen einer Protonendonorggruppe und einsamen Elektronenpaaren. Beim Auftreten der Protonenbindung zwischen den Donor- und Akzeptor-Gruppen kommt es zu einer Veränderung der Kraftkonstanten, die an der Verschiebung in den IR-Spektren zu erkennen ist. Für den Aufbau biologischer Strukturen und ihre Umwandlung unter Normalbedingungen bieten die statischen und dynamischen Eigenschaften der H-Brücken ideale Voraussetzungen. Nur drei Beispiele aus den lebenden Zellen des Tier- und Pflanzenreichs (Proteine [22], Nukleinsäuren sowie die Kohlenhydrate) werden hier kurz beschrieben. Sie zeigen die enorme Bedeutung und Relevanz der H-Brückenbindungen in den lebensnotwendigen biologischen Prozessen.

3.3 Proteine

Schon vor längerer Zeit wurde vermutet, dass in erheblichem Maße auch hydrophobe Wechselwirkungen zur Stabilisierung der Proteinstruktur beitragen [23]. Gehen zwei unpolare Gruppen eine hydrophobe Bindung ein, so verringert sich der Ordnungsgrad des Wassers, was zum Entropiegewinn im Gesamtsystem führt. Als treibende Kraft ist die Energieabnahme des gesamten Systems anzusehen. Das Problem des Ausgleichs zwischen den H-Brückenbindungen und hydrophoben Wechselwirkungen wird von Molecular-Modelling-Programmen in unterschiedlichem Ausmaß angegangen. Die wichtigen Funktionen zur Ausbildung der Proteinstruktur kommen durch H-Brücken ($\text{N-H} \cdots \text{O}=\text{C}$) zustande. Eine ausführliche Beschreibung der H-Brückenbindungen in Proteinen ist im Buch von Jeffrey und Saenger [24] zu finden. Die Proteinstrukturen, wie die Sekundärstruktur der α -Helix und des β -Faltblattes [25], die Tertiärstruktur sowie die Quatärstruktur, werden hauptsächlich durch H-Brückenbindungen bestimmt. In fadenähnlichen Peptid-Materialien [26] sowie Elastomeren [27] kann eine einfache H-Brückenbildung das gesamte Kristallgerüst stabilisieren bzw. zu einem selbstheilenden Effekt der Elastomere führen. Die Vorgänge einer Strukturänderung, die auf der Basis von veränderten Umgebungstemperaturen die Neubildung von H-Brückenbindungen hervorrufen, können an Hand des Denaturierungsprozesses am Ei dargestellt werden. Das geleeartige Eiweiß wird in mikroskopischer Hinsicht von H-Brückenbindungen gebildet, die die native Struktur widerspiegeln. Durch Zufuhr von Energie werden diese H-Brückenbindungen in der nativen Struktur aufgespalten und anschließend neu formiert. Ein anderes Beispiel für

die Selbstorganisation einer thermodynamisch stabilen Struktur ist der Faltungsvorgang der Ribonuklease, eines Proteins aus 124 Aminosäuren, darunter 8 Cystein-Einheiten. Das native, enzymatisch aktive Ribonukleasemolekül wird in einer hochkonzentrierten Harnstofflösung denaturiert. Der Harnstoff hat eine destruktive Wirkung auf die wichtigen, nicht-kovalenten Bindungen der Proteinstruktur, wobei ein Gemisch aus vielen isomeren, disulfidverbrückten Proteinen entsteht, die enzymatisch nahezu inaktiv sind. Entfernt man den Harnstoff und fügt zur Spaltung und Neubildung der Disulfidbrücken 2-Sulfonylethanol in katalytischer Menge hinzu, wird die native Struktur wiederhergestellt. Dies zeigt, dass das ursprünglich gefaltete Protein unter physiologischen Bedingungen thermodynamisch stabil ist [28]. Um diesen Zustand zu erlangen, spielen jene Wechselwirkungen eine Rolle, die einem Protein auch seine Stabilität verleihen: Elektrostatische und van-der-Waals-Wechselwirkungen, H-Brückenbindungen und hydrophobe Interaktionen sowie der Hang, eine optimale Packungsdichte zu erreichen. Die hohe konformative Flexibilität von Peptiden ist die Ursache für das schwierige Unterfangen, eine Bindetasche für ein Peptid zu entwickeln. Die Vorhersage der Konformation eines Peptids in Lösung ist schwierig, sobald eine Aminosäuresequenz aus mehr als zwei Aminosäureeinheiten besteht. Die freie Entfaltungsenergie für globuläre Proteine ergibt sich zu 0,4 kJ/mol pro Aminosäure. Für eine Polypeptidsequenz aus 100 Aminosäuren mit zwei möglichen Konformationen pro Aminosäureeinheit und eine benötigte Konformationsumwandlung von 10^{-11} s wäre eine Dauer von $4 \cdot 10^{11}$ Jahren anzusetzen, um den nativen Zustand dieses Polypeptids durch „Probieren“ zu erhalten [29].

3.4 Nukleinsäuren

Nukleinsäuren stellen unverzweigte langkettige Gebilde dar, die aus vier unterschiedlichen, in bestimmter Sequenz angeordneten Nukleotiden bestehen. Jedes Nukleotid setzt sich aus Phosphorsäure, Desoxyribose bzw. Ribose und einer der fünf Nukleobasen A = Adenin, T = Thymin bzw. U = Uracil (in RNA), G = Guanin sowie C = Cytosin zusammen. Die DNA ist der Träger der genetischen Information, wobei je zwei Stickstoffbasen durch H-Brücken komplementär miteinander verknüpft sind. Im Watson-Crick-Modell sind die A-T-Basenpaare durch zwei, die G-C-Basenpaare durch drei H-Brücken verbunden. Diese Überlegung zur Struktur der DNA konnte nur im Einklang mit H-Brückenbindungen erfolgreich postuliert werden. Gegenwärtig lassen sich dreidimensionale Nanokonstruktionen mit Hilfe von DNA-Einzelsträngen wie architektonische Gebilde nach der japanischen Origami-Technik aufbauen. Besonders die DNA-bindenden

Moleküle, die eine spezifische Sequenzaffinität aufweisen, haben in der Chemie, Biologie und Medizin beachtliche Aufmerksamkeit erweckt. Solche Moleküle stellen die Basis für eine bessere Einsicht in die Struktur von DNA dar, sowie für die Entwicklung und das Design von neuen Verbindungen mit zielorientierter Bindung an der DNA „minor bzw. major groove“. Eine alternative Methode zur wirksamen Herstellung von DNA-Objekten ist die hierarchische Methode. Hierbei entsteht bei hohen Temperaturen ein vorstrukturiertes Gebilde aus DNA-Strängen, das bei Temperaturniedrigung in die Zielstruktur übergeht. Die dreidimensionalen DNA-Objekte sind für eine Vielzahl von Anwendungen von Interesse. Ihre Anwendungsmöglichkeit liegt in der Konstruktion von Nanobehältern, die zur Speicherung und Abgabe von Nanokomponenten dienen können [30]. Weitere Einsatzmöglichkeiten der dreidimensionalen DNA-Netzwerke lassen sich in naher Zukunft sicherlich in weitgefächerteren Bereichen anwenden [31].

3.5 Kohlenhydrate

Mit großer Wahrscheinlichkeit werden auch die Strukturen der Kohlenhydrate wesentlich durch die Ausbildung von H-Brücken mitbestimmt. Die Gruppe der Kohlenhydrate dient in biologischen Prozessen nicht nur als Energieträger sondern auch als eine Art von Informationsträger. Sie sind in einer Vielzahl von biologischen Erkennungsprozessen, wie z. B. bei der Zell-Zellerkennung oder Immunisierungsvorgängen, involviert [32]. Frühere Arbeiten der Gruppe von Mazik *et al.* beschäftigen sich mit biomimetischen Studien von künstlichen Polypyridinrezeptoren an Kohlenhydraten und liefern wichtige Erkenntnisse über den Verlauf der Erkennung von Kohlenhydraten in biologischen Prozessen [33–35]. Anhand dieser kleinen Auswahl von Beispielen können die unterschiedlichen Möglichkeiten zur Ausbildung von H-Brückenbindungen beim Aufbau von Leben dargestellt werden. In der supramolekularen Kohlenhydratchemie sind keine großen Fortschritte gemacht worden. Das Interesse an diesem Bereich ist zukunftsweisend und erfordert noch intensivere Forschung. Stets hervorzuheben und nie zu unterschätzen ist die Bedeutung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen und Kohlenhydraten im menschlichen Körper. Die Grundlagen der Sacchariderkennung durch Biomoleküle sind noch nicht genau verstanden; deren Erforschung wird in Zukunft erhebliche Aufmerksamkeit erregen. Es gibt bisher nur wenige über H-Brücken bindende Wirtsmoleküle für Kohlenhydrate. Studien mit synthetischen Rezeptoren sollten zu einem besseren Verständnis der Erkennung von Kohlenhydraten in biologischen Prozessen führen [36–39].

3.6 Kristallisationsprozess von supramolekularen Komplexen

Der Kristallisationsprozess verläuft physikalisch selektiv. Dazu sind zwei mögliche Überlegungen von Gautam R. Desiraju aufgestellt worden [40]. Im ersten Fall sind thermodynamisch und kinetisch synthetisierte Kristalle identisch, was besagt, dass der stabilste Kristall auch der am schnellsten gebildete Kristall ist. Im zweiten Fall differiert die thermodynamische von der kinetisch kontrollierten Kristallform, so dass in der Regel verschiedene Kristallmodifikationen erzeugt werden können, wobei die experimentellen Maßgaben immer strikt eingehalten werden müssen.

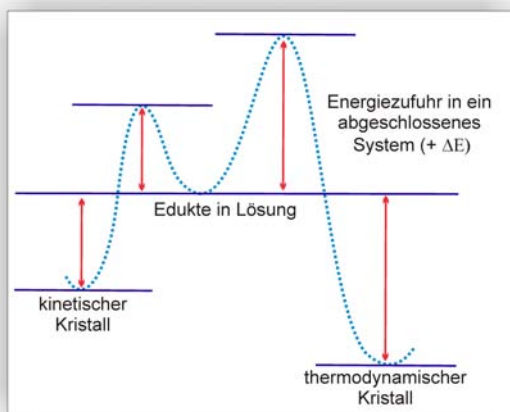


Abbildung 3.6: Schematische Trennung von kinetischem und thermodynamischem Kristall

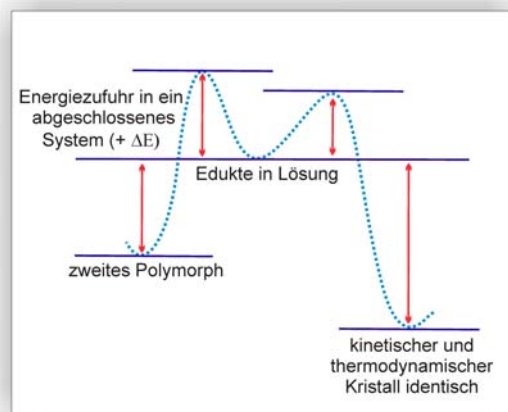


Abbildung 3.7: Schematische Trennung von polymorphen Verbindungen

Gautam R. Desiraju setzt voraus, dass man die Co-Kristallisation auch als eine Art supramolekulare Reaktion betrachten kann, so dass verschiedene Modifikationen eines möglichen Reaktionsproduktes in einer Reaktionslösung entstehen könnten. Eine Trennung zwischen kinetischem und thermodynamischem Kristall durch Variation der Temperatur wäre somit möglich (Abb. 3.6). Abb. 3.7 zeigt den Fall, dass kinetische und thermodynamische Co-Kristalle unter gegebener Bedingung identisch sind. Eine weitere Modifikation könnte theoretisch hergestellt werden, wenn eine bestimmte Bedingung erfüllt ist, wie z. B. durch Temperaturerhöhung. Die Trennung der polymorphen Strukturen wäre somit auch durchführbar. Der Co-Kristallisationsvorgang läuft thermodynamisch kontrolliert ab und ist stets im Bereich nahe dem Gleichgewicht anzutreffen. Wie bei anderen Resultaten hängen kinetische Prozesse von experimentellen Variablen, wie zum Beispiel der

Temperatur, dem Lösungsmittel, den Heiz- bzw. Kühlebenen, ab [41]. Die Kontrolle solcher Co-Kristallisationsprozesse ist nicht sehr leicht, doch ist bei der Auswahl der Ausgangskomponenten mit dem passenden Bindungsmuster ein großer Schritt getan. Die Schwierigkeiten liegen in der Regel bei der Selektion von Lösungsmitteln, da polare und unpolare Lösungsmittel unterschiedliche physikalische Eigenschaften aufweisen. Die Gefahr bei der Co-Kristallisation besteht darin, dass Lösungsmittel mit einer bestimmten funktionellen Gruppe als Konkurrenzkomponenten bei dem Kristallisationsprozess auftreten oder mit in den Kristallkomplex eingebunden werden können. Um die Kontrolle über diese Co-Kristallisationsprozesse zu erlangen, müssten zuvor Informationen über die Strukturen dieser Komplexe in Erfahrung gebracht werden. Mit Hilfe von zuverlässigen Strukturvorhersage-Programmen können physikalische Eigenschaften der Komplexe ermittelt und diese im Verlauf des Experiments zur Kontrolle der Kristallisationsbedingungen verwendet werden.

3.7 H-Brücken als Katalysatoren

Neben den Biokatalysatoren und Metall-Ligand-Systemen hat sich in den letzten Jahrzehnten eine dritte Katalysatorgruppe etabliert. Ein Musterbeispiel unter den Organokatalysatoren ist die bekannte Aminosäure Prolin. Organokatalysen verlaufen nicht über kovalente Katalysator/Substrat-Intermediate, sondern über nicht-kovalente wasserstoffverbrückte Übergangszustände. Wasserstoffbrücken aktivieren Reagenzien durch Polarisierung und stabilisieren im Intermediat entstehende Ladungen. Schon in den frühen 70er Jahren gelang zwei von einander unabhängig arbeitenden Gruppen die asymmetrische Robinson-Anellierung unter Verwendung von (S)-Prolin als dem asymmetrischen Katalysator [42]. Die Intermediate verlaufen über die H-Brückenbindung. Zu den wesentlichen Problemen, die mit metallhaltigen chiralen Katalysatoren verbunden sind, zählen unter anderem die hohen Kosten, die Toxizität, die Entsorgung und die Produktkontamination. Einige Vorteile in der Verwendung von Organokatalysatoren sind im Folgenden aufgezeigt:

- hohe Verfügbarkeit
- niedriger Preis und geringes Molekulargewicht
- leichte Abtrennbarkeit vom Produkt

- leichte Wiedergewinnung nach der Aufarbeitung

Neben Prolin sind andere Aminosäuren oder Polypeptide wie Poly-*L*-Alanin oder Poly-*L*-Leucin zur Darstellung von Epoxiden mit der Weitz-Scheffer-Reaktion als Katalysator gut geeignet. Die Enantioselektivität und Reaktionsbeschleunigung basieren auf der Bildung mehrerer H-Brücken [43]. Die Anwendung von Organokatalysatoren beruht hauptsächlich auf wasserstoffverbrückten Aggregaten. H-Brücken in der Entwicklung von organischen Katalysatoren sind weiterhin ein interessantes und viel versprechendes Thema.

3.8 Kooperativer Effekt durch H-Brücken

Die Selbstorganisation von zwei unterschiedlichen Komponenten unter bestimmten Reaktionsbedingungen kann spontan eine neue Verbindung erzeugen. Unter einer solchen Selbstorganisation verbirgt sich in nicht wenigen Fällen der kooperative Effekt [44]. Unter kooperativem Effekt versteht man einen Prozess, bei dem die Aufnahme einer Komponente X in ein System eine weitere Anreihung derselben energetisch begünstigt. Der kooperative Bindungseffekt spielt bei Rezeptor/Ligand-Wechselwirkungen eine große Rolle. Liganden können an mehreren Rezeptor-Bindungsstellen mit steigender Affinität andocken. Ist die daraus resultierende Energie größer als die Summe der einzelnen Wechselwirkungen, so handelt es sich um einen positiven kooperativen Effekt. Koordinieren Liganden mit sinkender Affinität an einem Rezeptor, so spricht man von einem negativen kooperativen Effekt. Dieser Effekt wird hier nur hinsichtlich der nicht-kovalenten Bindungen, speziell der H-Brücken, angewendet, um zu zeigen, wie diese Wechselwirkungen Einfluss auf fern liegende Komponenten nehmen können. Entsprechend wurde das dynamische Verhalten des Polypeptidrückgrats von Pferde-Hämoglobin bei der Bindung von Sauerstoffmolekülen mittels der ESI-Massenspektrometrie untersucht [45, 46]. Dabei stellte man fest, dass die vollständigen Bindungen von Sauerstoffmolekülen an das Hämoglobin-Tetramer von insgesamt ca. 48 N-H-Wasserstoffatomen des Polypeptidrückgrats gegen Wasserstoffatome des Lösungsmittels ausgetauscht wurden. Daraus konnte geschlossen werden, dass die N-H-Bindungen des Amidgerüsts destabilisiert wurden. Die Konformationsänderung durch Anlagerung des Sauerstoffmoleküls ist in den Röntgenstrukturanalysen nicht aufgefallen. Der Nachteil der Kristallstrukturbestimmung ist, dass sie das dynamische Verhalten eines Systems nicht wiedergibt, sondern nur die Geometrie eines Endzustands darstellt. Die kooperative Bildung einer Serie aus H-Brücken ist eine starke Triebkraft für die molekulare Erkennung von supramolekularen Komplexen in biologischen Prozessen.

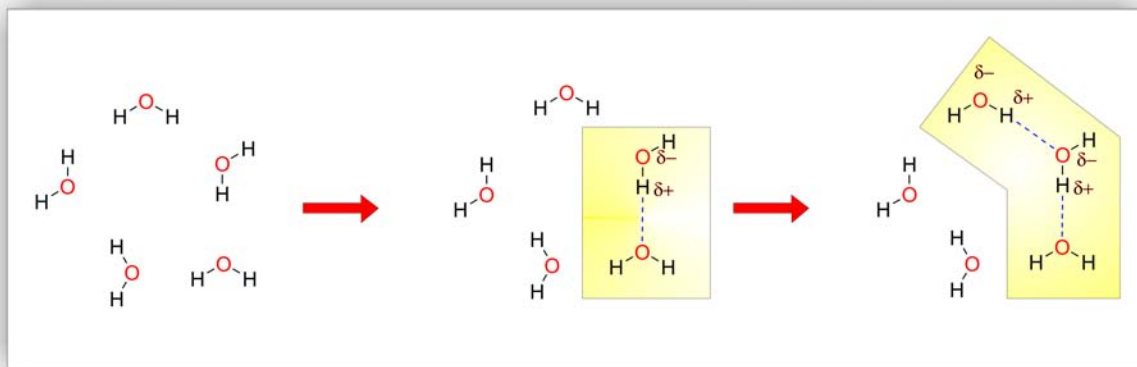


Abbildung 3.8: Der kooperative Effekt anhand von Wassermolekülen illustriert. Die Bildung der ersten H-Brücke begünstigt die Entstehung weiterer H-Brücken [47].

3.9 H-Brückenmuster

Die Vorhersage über die Bildung von möglichen H-Brückenbindungen in einem gegebenen System ist schwer zu treffen. Frank H. Allen *et al.* haben die Bildungswahrscheinlichkeit für 75 bimolekulare organische Ringsysteme mit Hilfe der CSD untersucht. Für diese Suche hatte die Arbeitsgruppe eigens eine Modifizierung des Suchablaufs in der CSD vorgenommen. Diese Vorgehensweise wurde entwickelt, um das H-Brückenmuster zwischen zwei organischen Verbindungen frühzeitig zu erkennen [48]. In späteren Versionen der CSD wurden zusätzliche Module für die Vereinfachung der Suchoption eingebaut, um die Recherche nach Co-Kristallen aus organischen Molekülen zu erleichtern. Eine sehr bekannte Methode zur Darstellung des H-Brückenmusters ist die Graph-Set-Methode, die von Margaret C. Etter *et al.* in den Arbeiten von 1990 eingeführt wurde [49, 50].

3.10 Co-Kristalle

Warum sind Co-Kristalle so relevant? Co-Kristalle bieten in der Regel die Möglichkeit, den Aufbau und die Zusammensetzung sowie die physikalischen Eigenschaften von Molekülverbindungen zu verändern, ohne dabei eine Neuverknüpfung von kovalenten Bindungen herbeizuführen. Die Verwendung von schwachen Wechselwirkungen zwischen Molekülen für den Aufbau von Komplexen mit definierter Zusammensetzung, Konstellation und chemischer Funktionalität bietet eine Alternative zur herkömmlichen kovalenten Synthese. In den letzten Dekaden hat das Interesse im Bereich der supramolekularen Chemie sehr stark zugenommen. Dieser Weg wird von vielen als ein neuer richtungswei-

sender Pfad der organischen Synthese angesehen. Hochrangige Wissenschaftler in diesem Fachgebiet, wie z. B. Gautam R. Desiraju und Jack D. Dunitz, haben über die Begriffe wie Co-Kristalle oder supramolekulare Komplexe diskutiert und philosophiert [51–53]; wichtig sind jedoch die Resultate aus den experimentellen Befunden. Die Begrifflichkeit ist nur eine Hilfe, um die Exaktheit unserer Gedankengänge darzustellen. Dazu hat Aakerøy [54] eine klare Stellungnahme zur Definition von Co-Kristallen abgegeben:

- Verbindungen, die aus gesonderten, unterschiedlichen, neutralen Molekülen zusammengesetzt sind, werden als Co-Kristalle angesehen. Dies schließt Verbindungen aus, die aus geladenen Komponenten bestehen.
- Verbindungen werden als Co-Kristalle bezeichnet, wenn diese aus verschiedenen Komponenten bestehen, die bei Raumtemperatur in fester Form vorliegen.
- Co-Kristalle sind strukturell homogene, kristalline Materialien, die aus mindestens zwei unterschiedlichen, neutralen Substanzen mit einer bestimmten Molmengenverhältnis zusammengesetzt sind.

Zwar gibt es einige Unterschiede in der Begrifflichkeit; solange der Autor eines wissenschaftlichen Artikels klar und deutlich seinen Standpunkt niederlegt, sollten alle Verwirrungen der Begrifflichkeit durch die verständliche Wiedergabe des Inhalts aus der Welt geschaffen sein.

Es gilt heutzutage das Motto: Die Züchtung von Co-Kristallen war bisher ein Prozess nach dem Prinzip von Versuch und Irrtum, unterliegt jedoch dem Verlauf eines durchdachten Designs.

4 Untersuchung von Komplexverbindungen mit dem AA-DD-Muster

4.1 Co-Kristallisationsversuche an AA-DD-Verbindungen

In früheren Untersuchungen wurden Kristalle von Einzelverbindungen kristallisiert, die selbstkomplementär H-Brücken ausbildeten. Als nächste Stufe dieser Arbeit sollen supramolekulare Komplexe hergestellt werden, die zunächst nur durch zwei nicht-kovalente Bindungen zusammengehalten werden. Dabei war die Bedingung festgelegt, dass Akzeptor- bzw. Donorgruppen jeweils nur in einer der Ausgangsverbindungen anzutreffen sind. Komplexverbindungen in einer solchen Konstellation sind jedoch bisher nicht synthetisiert worden. Versuche dazu wurden bereits von Alexander Degen durchgeführt [55]. In seiner Arbeit versuchte er vergeblich Komplexe aus Dicarbonylverbindungen und Diolen zu synthetisieren. In diesem Kapitel wurde die Untersuchung auf diesem Gebiet fortgesetzt. Zuvor wurde in der CSD nach allen möglichen Hetero-Dimeren recherchiert, die das H-Brückenmuster AA-DD (Akzeptor/Akzeptor-Donor/Donor) als typisches Merkmal tragen. In der CSD findet sich eine Vielzahl von organischen Komplexen, die von mindestens zwei H-Brücken zusammengehalten werden, jedoch weisen diese nicht die gewünschten AA-DD-Muster auf, sondern besitzen die Form eines AD-DA-Musters. Ähnliche Untersuchungen hatten Zimmerman und Murray 1992 [56] durchgeführt, um die Stärke der einzelnen H-Brückenmuster (es handelt sich dabei um drei H-Brücken-Muster) sowie die spezifische Wirksamkeit, mit der sie gebildet wurden, zu analysieren. Zimmerman und Murray hatten in puncto Komplexe mit benachbarten H-Brücken-Donoren und -Akzeptoren mit dem AAA-DDD-Muster keine Erfolge in der Synthese erzielen können. Die Stärke der H-Brückenbindung ist von vielen Faktoren abhängig; die geometrische

Anordnung der Moleküle in der Komplexverbindung ist einer davon. Das Ziel ist herauszufinden, ob ein supramolekularer Komplex mit nur zwei H-Brücken, wobei jeweils zwei Akzeptoren bzw. Donoren im selben Molekül anzutreffen sind, ausgebildet werden kann. Für diese Untersuchung wurden eine Reihe von Verbindungen ausgesucht und miteinander kombiniert. Die vielversprechendsten Edukte sind in Abb. 4.2 und in Abb. 4.3 aufgeführt. Damit wurde eine größere Anzahl von Co-Kristallisationsversuchen durchgeführt (Tab. 4.1). In Abb. 4.1 sind Beispiele des AA-DD-Musters gezeigt.

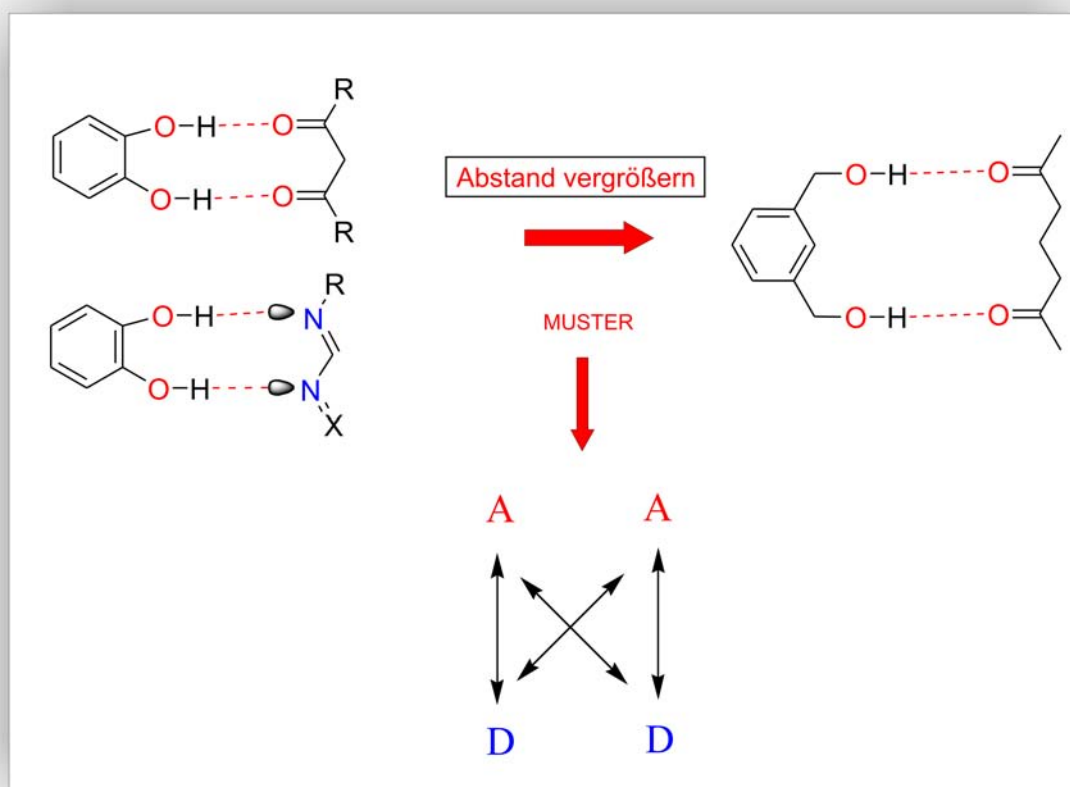


Abbildung 4.1: AA-DD-Muster.

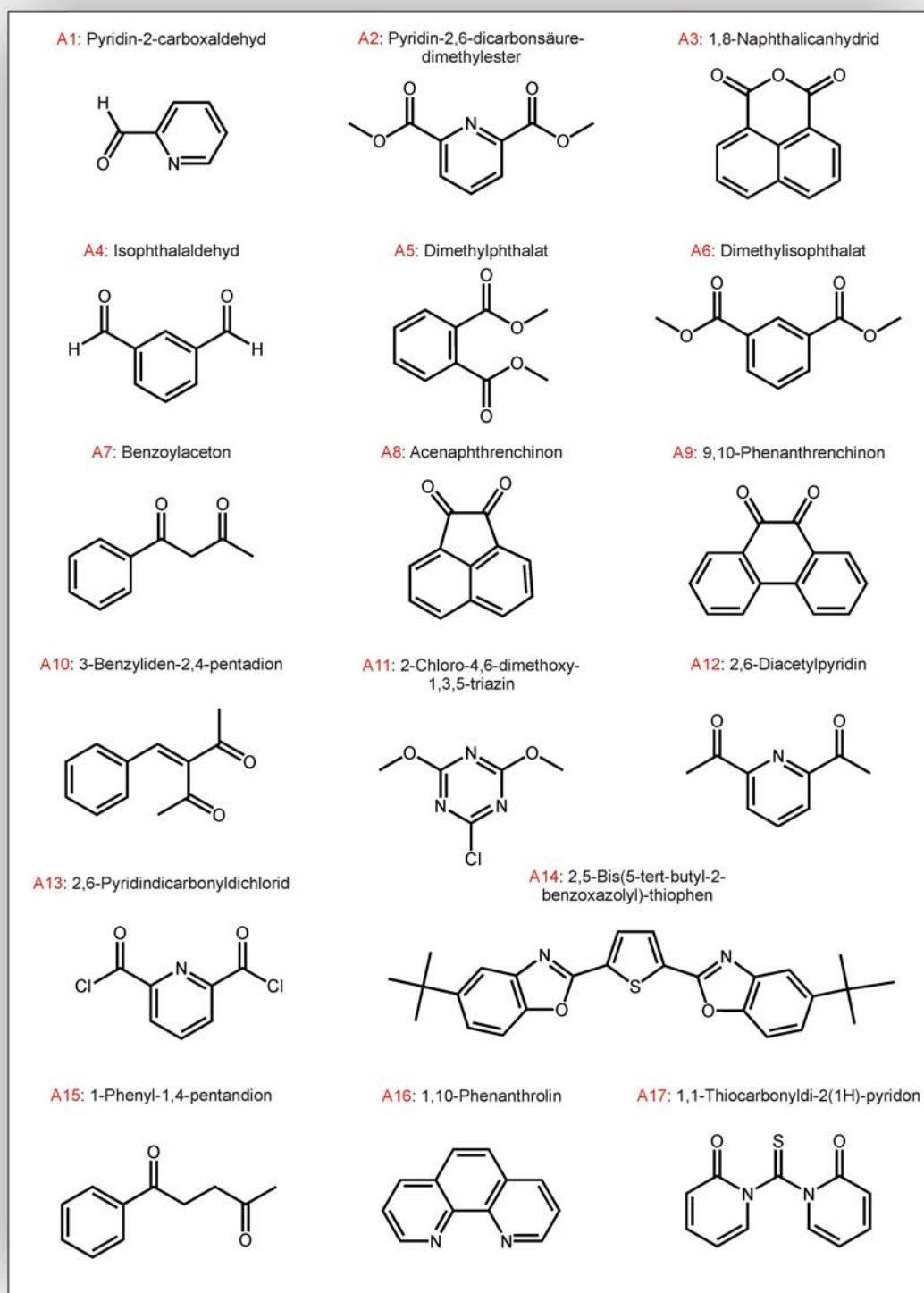


Abbildung 4.2: Ausgangsverbindungen mit zwei Akzeptorgruppen (AA).

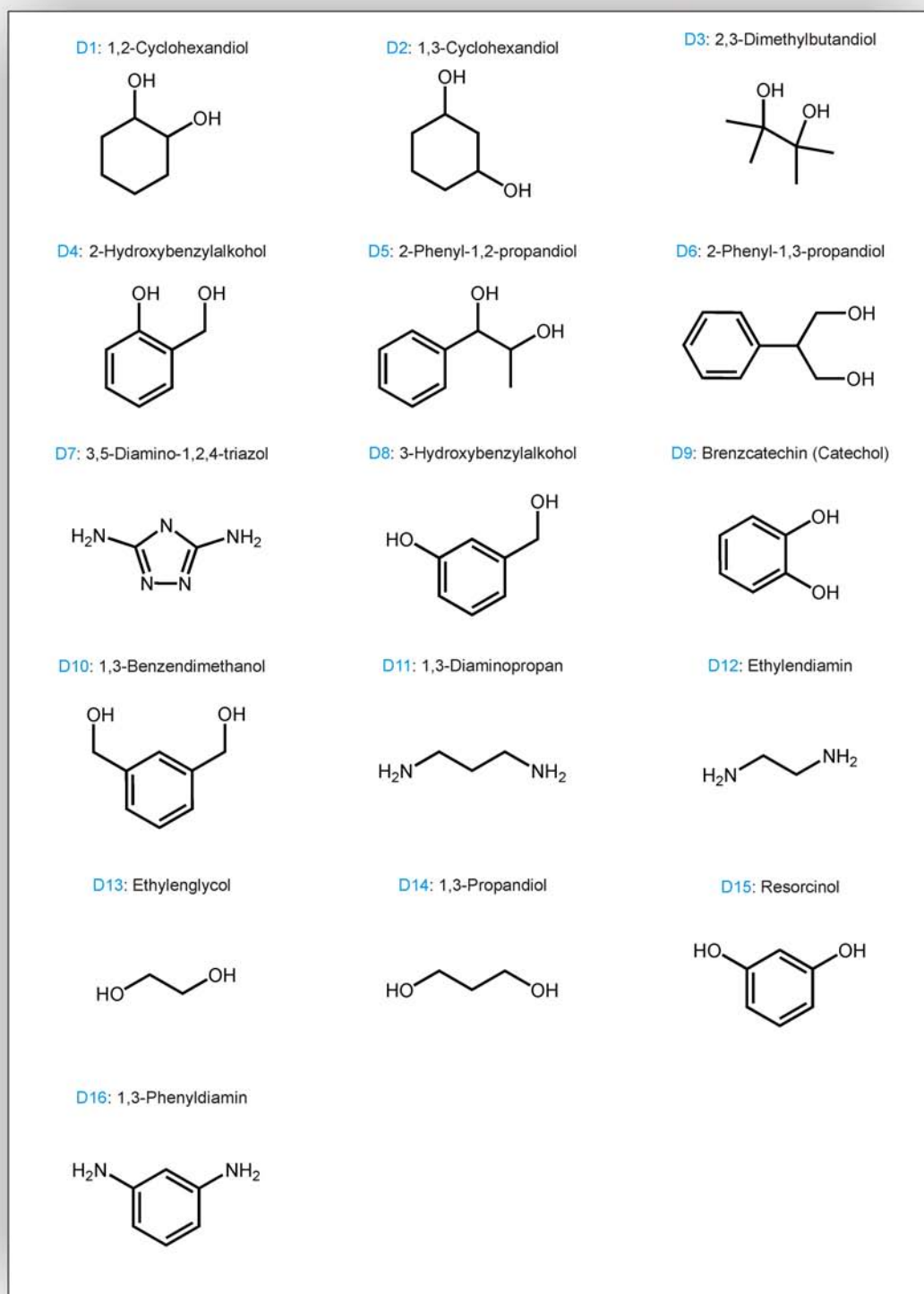


Abbildung 4.3: Ausgangsverbindungen mit zwei Donorgruppen (DD).

A	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	A17
D	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	
						○											
			○	○			○			○					○		
								○							○	⊕	
						○	○								○		
		○	○								○	○	○	○			○
		○	○	○										○	○		
						○	○	○	○	○					○		
		○	○	○		○				○	○	○	○	○	○		○
			○			○	○	○	○	○					○		
			○			○	○	○	○	○					○		
			○			○	○	○	○	○					○		
			○			○					○	○	○	○			○
		○	○			○					○	○	○	○			○

A = Akzeptor ○ = Versuche durchgeführt
D = Donor ⊕ = Co-Kristall erhalten

Tabelle 4.1: Kristallisationsansätze zwischen Akzeptor- und Donorverbindungen

Die leeren Felder in Tabelle 4.1 bedeuten, dass keine Versuche durchgeführt wurden, weil die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Co-Kristallisation zwischen diesen Verbindungen nach Distanzanalyse bzw. den physikalischen Eigenschaften sehr gering ist. Die durchgeführten experimentellen Versuche werden durch einen roten Kreis markiert. In den Anfängen der Untersuchungen wurden nur wenige MOMO-Rechnungen mit dem implementierten SUPRA-Algorithmus durchgeführt, sondern es wurden je nach physikalischen Eigenschaften der Proben in Flüssig- bzw. Festkörper-IR gemessen, um frühzeitig nicht-kovalente Wechselwirkungen zu erkennen. Eine große Anzahl von AA/DD-

Kombinationen wurde ausgewählt und anschließend auf geeignete Lösungsmittel getestet. Von den vielen angesetzten Verbindungen konnte schließlich nur ein Komplex aus Phenanthrolin und 2-Hydroxybenzylalkohol kristallisiert und analysiert werden. Eines der besten Ergebnisse aus einer SUPRA-Rechnung lieferte zwar eine sinnvolle geometrische Anordnung beider Moleküle in der Gasphase. Die Röntgenstrukturanalyse führte jedoch zu dem Resultat, dass die erhaltene Konstellation eines supramolekularen Komplexes nicht annähernd mit der des berechneten Komplexes vergleichbar war.

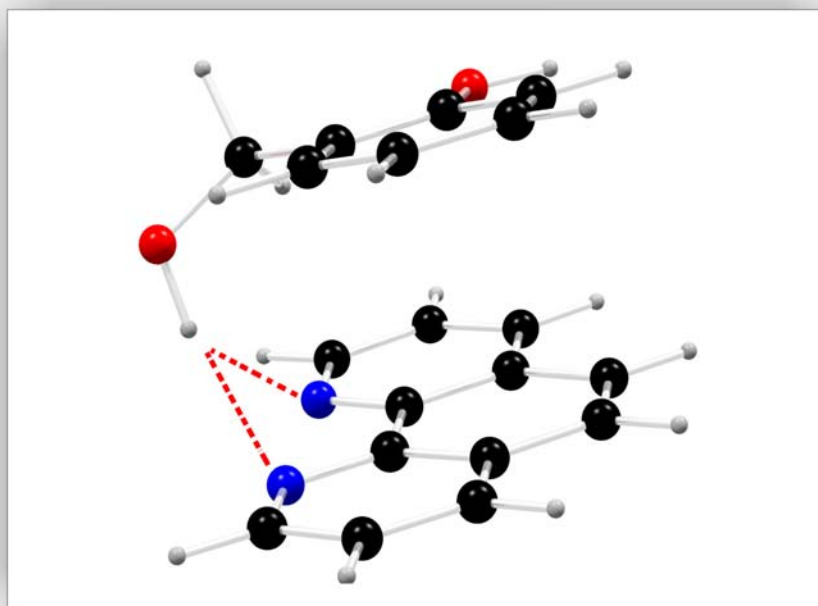


Abbildung 4.4: Eine der besten mit SUPRA berechneten Konstellationen aus 2-Hydroxybenzylalkohol und Phenanthrolin

In Abb. 4.4 zeigt das Wasserstoffatom am Hydroxysauerstoffatom eine gegabelte H-Brückenbindung zu den Stickstoffatomen des Phenanthrolins auf. Die Geometrie der H-Brücke ist hier sehr ungünstig, wenn man bedenkt, dass sich die freien Elektronenpaare planar zur Phenanthrolinebene hin ausrichten. Die Winkel $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ sind nicht optimal und betragen 120.7° und 159.5° . Den wesentlichen Energieanteil für die Stabilisierung dieser Konformation in der Gasphase tragen elektrostatische und van-der-Waal-Wechselwirkungen bei. Die Darstellung eines Komplexes aus Catechol und Phenanthrolin mit dem Wunschemuster, wie es in der Abb. 4.5 zu sehen ist, entsprang ursprünglich der Idee, dass beide Komponenten durch nicht-kovalente Bindungen in einer spiroähnlichen Anordnung zusammengehalten werden sollen. Die Packungsgründe ließen sich erst im nachhinein untersuchen. Dabei erwies sich die praktische Durchführung zum Erreichen

des Ziels als schwierig. In den Anfängen dieser Arbeit wurden viele Experimente trotz der nicht erfolversprechenden Ergebnisse aus der SUPRA-Rechnung durchgeführt. Die Resultate aus diesen Ansätzen sind dementsprechend unbefriedigend.

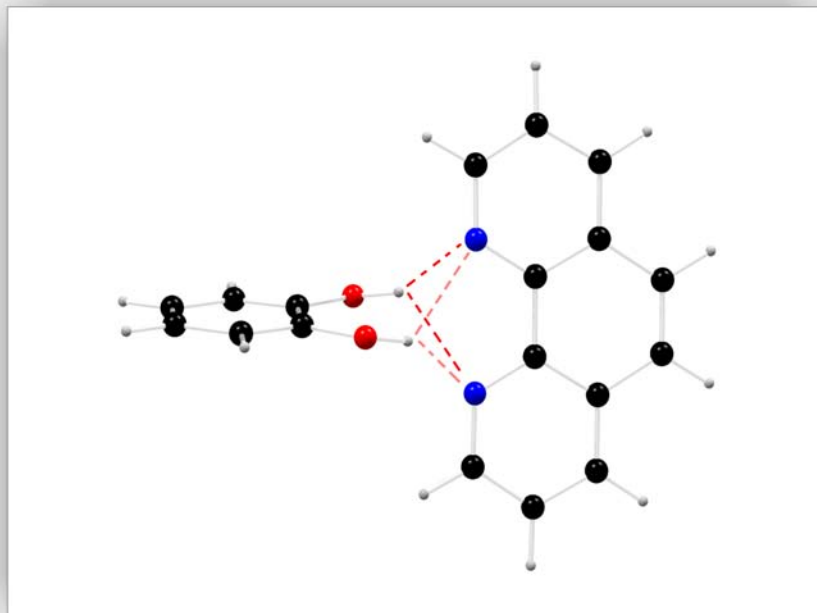


Abbildung 4.5: Diese Anordnung zwischen Catechol und Phenanthrolin ist unter den besten zehn Konformationen in der SUPRA-Rechnung zu finden.

Der Co-Kristall aus Phenanthrolin und 2-Hydroxybenzylalkohol kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/n$ mit einem Komplex in der asymmetrischen Einheit. Die Analyse der Struktur liefert ein interessantes H-Brückennetzwerk im Kristallverband (Abb. 4.6). Jedes Wasserstoffatom am aliphatischen Hydroxysauerstoffatom geht zwei H-Brücken mit den Stickstoffatomen des Phenanthrolins ein. Der Winkel beträgt 143.8° und der Abstand zwischen Wasserstoffatom und Stickstoffatom liegt bei 2.29 \AA . Die 2-Hydroxybenzylalkoholmoleküle bilden Zickzackketten, die durch H-Brücken zwischen den beiden Hydroxygruppen zusammengehalten werden. Ein Ausschnitt aus der Kristallpackung (Abb. 4.7) zeigt die Vernetzung zwischen den 2-Hydroxybenzylalkoholen. Die starken π - π -Wechselwirkungen sind in der Darstellung durch die Stapelungen von den Phenanthrolinen gut zu erkennen.

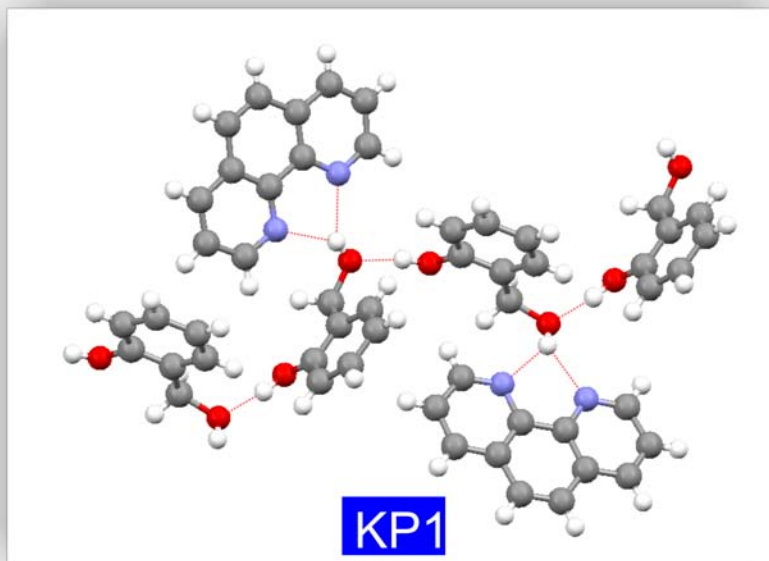


Abbildung 4.6: Kristallstruktur des Komplexes aus Phenanthrolin und 2-Hydroxybenzylalkohol; die H-Brücken in dieser Darstellung sind repräsentativ für alle im Kristall auftretenden H-Brücken.

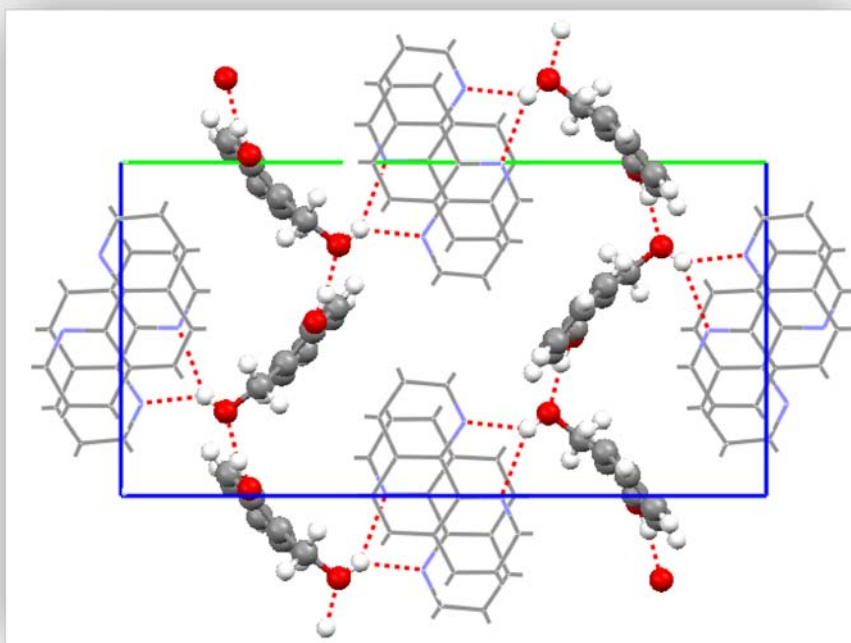


Abbildung 4.7: Ausschnitt aus der Kristallpackung mit Blickrichtung entlang der a-Achse; Phenanthrolin wird in Wireframe-Darstellung präsentiert, während 2-Hydroxybenzylalkohol als Ball-and-Stick-Modell gezeichnet ist.

4.2 Schlussfolgerung

Trotz vieler Ansätze zur Herstellung von Komplexen mit einem AA-DD-Wasserstoffbrückenmuster war die Ausbeute der durchgeführten Versuche unbefriedigend. Die Gründe für die schlechte Zugänglichkeit solcher Komplexe können durch chemische sowie molekülbautechnische Motive erklärt werden. Die meisten der hier eingesetzten Ausgangsverbindungen haben Carbonylgruppen als Akzeptoren, in einigen anderen Versuchsansätzen tragen Stickstoffatome diese Funktion. Im Nachhinein stellte sich heraus, dass die Geometrien der experimentell eingesetzten Ausgangsverbindungen nicht optimal für die H-Brückenbindung einer solchen maßgeschneiderten Anordnung geeignet waren. Theoretisch ist eine lineare Anordnung zwischen Akzeptor- und Donorgruppen optimal für die Ausbildung von H-Brückenbindungen. Die CSD-Statistiken weisen auf eine etwas andere geometrische Konstellation zwischen Akzeptoren und Donoren hin. Die häufigsten dabei anzutreffenden Winkelverteilungen bei H-Brücken $A-H \cdots D$ liegen im Bereich von 160° und 170° .

Die Co-Kristallisation mit dem AA-DD-Muster war schwer durchführbar, weil die direkte Nachbarschaft von zwei Akzeptorgruppen zu einer intramolekularen Abstoßung dieser funktionellen Gruppen führte. Es ist trotzdem nicht ausgeschlossen, dass ein solcher supramolekularer Komplex gebildet werden kann. Die Vergrößerung des Abstandes der funktionellen Gruppen voneinander bis auf mehr als fünf Atome innerhalb einer Verbindung könnte andererseits dazu führen, dass die konformationelle Änderung für eine Ausbildung der gewünschten H-Brücke nicht mehr möglich ist. Die aus diesen Fehlversuchen gezogene Lehre beeinflusste die weitere Syntheseplanung. Kapitel 5 beschreibt die dabei anfangs aufgetretenen Schwierigkeiten ausführlich.

5 Stolpersteine auf dem Weg zum supramolekularen Komplex

Es sieht auf den ersten Blick sehr einfach aus, für ein bestimmtes H-Brückenmuster die passenden Verbindungen mit Hilfe von Datenbanken wie Beilstein/Crossfire, SciFinder, Chemikalienkatalogen etc. zu finden, dennoch liegen die Stolpersteine und Schwierigkeiten im Detail. Die Verbindungen werden zunächst sorgfältig selektiert und anschließend auf ihre Verfügbarkeit hin untersucht. Die meisten Verbindungen mit dem entsprechenden Muster sind kommerziell nicht erhältlich und müssen oft über mehrere Syntheseschritte hergestellt werden. Der Aufwand zur Darstellung solcher Substanzen ist oft zu groß, da das Ganze immer mit einem Risikofaktor verbunden ist, dass es zwischen den synthetisierten Komponenten und deren Gegenstücken zu keinen intermolekularen Wechselwirkungen kommen könnte. Nach der Selektion von vielversprechenden Verbindungen besteht der nächste Schritt darin, Lösungsversuche mit den einzelnen Komponenten anzusetzen. Dabei werden die Co-Kristallisationsansätze, die im flüssigen Medium ablaufen, auf ihre Verträglichkeit mit bestimmten Lösungsmitteln getestet. Eine der Hauptinteressen in dieser Arbeit gilt der Analyse von H-Brückenbindungsmustern in supramolekularen Komplexen, wobei zu beachten ist, dass das Lösungsmittel nicht durch die Anwesenheit von zusätzlichen Akzeptor- bzw. Donorgruppen den Co-Kristallisationsprozess der Zielverbindung stört. Lösungsmittel mit störenden funktionellen Gruppen werden nur verwendet, wenn keine alternative Solventien zur Verfügung stehen. Die planmäßige Einführung von zusätzlichen H-Brücken-Donoren bzw. -Akzeptoren erfüllt den Zweck, zusätzliche gezielte H-Brückenformationen in Kristallstrukturen zu ermöglichen. In vielen Fällen ist es sehr problematisch, Co-Kristallisationsansätze durchzuführen, da die Lösungseigenschaften mancher Verbindungen sehr eingeschränkt sind. Weitere Schwierigkeiten liegen darin, dass sich manche Verbindungen in Lösung und in Gegenwart von Luftsauerstoff zersetzen oder Reaktionen mit den Gegenstücken eingehen, so dass zum Schluss das gewünschte Produkt bei der Co-Kristallisation nicht mehr gebildet werden kann.

Die gängigsten Hindernisse sind der Einschluss von Lösungsmittelmolekülen, die Kristallisationen der Ausgangsverbindungen mit den Lösungsmittelmolekülen und intermolekulare Protonentransfer-Reaktionen, durch die eine Salzbildung zwischen den Komponenten auftreten kann. Ein weiterer Stolperstein bei den Co-Kristallisationsversuchen liegt in unkontrollierten Ausfällungen der Ausgangsstoffe. Vor dem Co-Kristallisationsversuch werden die Schmelztemperaturen der beteiligten Komponenten verglichen. Die Schmelztemperatur spiegelt dabei die Stabilität und Robustheit der einzelnen Komponenten wider. So kann davon ausgegangen werden, dass das Produkt mit der höchsten Schmelztemperatur und somit in Verbindung mit der höchsten Gitterenergie in einer Reaktionsmischung am wahrscheinlichsten auskristallisieren wird. Es ist sicherlich nicht außer acht zu lassen, dass der gesamte Ablauf der Co-Kristallisation lösungsmittelabhängig ist. Es ist auch erforderlich, auf den Habitus der Kristallverbindung zu achten, da in derselben Probe verschiedene kristalline Komponenten ausfallen. Die Kristallform kann in vieler Hinsicht darauf hinweisen, ob es sich in einer Probe um unterschiedliche Kristallverbindungen handelt. Eine Identifikation der auskristallisierten Verbindungen kann unter Verwendung von unterschiedlichen analytischen Methoden durchgeführt werden. Die Kristalle der neuen Verbindungen werden dann mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse untersucht und deren Struktur bestimmt.

5.1 Tautomerieeffekt

Beim Ansetzen von Co-Kristallisationsversuchen kann ein Problem auftreten, das den gesamten Verlauf eines solchen Co-Kristallisationsprozesses stört. Manche Ausgangsverbindungen können im Kristallisationsprozess verschiedene tautomere Formen einnehmen und somit die Ausbildung eines bestimmten Komplexes bevorzugen. Tautomerie ist ein chemischer Prozess von großer Bedeutung. Die Co-Kristallisationsprozesse finden meistens in solvatisierendem Medium statt. Eine detaillierte Studie über den Lösungsmittelfeffekt auf die Tautomerie von Verbindungen ist in der Arbeit von Goya *et al.* an einem Beispiel wiedergegeben [57]. Die Struktur von 4-Aminopyrazino-(2,3-c)-(1,2,6)-thiadiazin-2,2-dioxid liegt im Gleichgewicht in drei verschiedenen tautomeren Formen vor. Die Energien dieser drei Tautomere wurden für die Gasphase berechnet. Für die Berechnung der Tautomere im wässrigen Medium wurden Continuum-Solvatation-Modelle verwendet. Die Ergebnisse der Rechnungen stimmen mit den Resultaten der Experimente überein. Auch Mutationen beim Replikationsvorgang werden durch den Tautomerieeffekt beeinflusst. Die Umlagerung in die jeweils andere Form wechselt gleichzeitig den Charak-

ter von Donor und Akzeptor, dadurch können abweichende A-C- und G-U-Basenpaare gebildet werden [58, 59]. Auch die Gegenwart von Salzen kann einen Einfluss auf die Verschiebung des Gleichgewichts von Tautomeren ausüben und somit die Bildung von ungünstigen Basenpaaren bei der DNA-Replikation hervorrufen [60]. In Abb. 5.1 wird anhand des Pteridins demonstriert, welche möglichen Interaktionen durch eine einzelne Verbindung auftreten können. Pteridin kann in fünf verschiedenen Tautomeren vorliegen. Wird eine zweite Komponente, wie zum Beispiel Glutarimid zur Co-Kristallisation zugegeben, wird sehr wahrscheinlich der Komplex mit der günstigsten Energie auskristallisieren. Die tautomere Formen stehen im thermodynamischen Gleichgewicht. Durch die Komplexbildung wird das zur Komplexbildung bevorzugte Tautomer langsam ausgeschieden und somit das Gleichgewicht gestört. Das zur Herstellung des Komplexes benötigte Tautomer wird aus dem Gleichgewicht entfernt und langsam zur Wiederherstellung des Gleichgewichts gebildet. Das Kristallwachstum wird somit gegenüber der Keimbildung begünstigt. Dabei stellt sich die Frage, welche der möglichen Produkte man gezielt herstellen will. Oft sind viele Formen möglich, aber diese sind nicht immer im Experiment zu beobachten. Eine quantenmechanische Berechnung kann letztendlich Aufschluss darüber geben, welches der vorliegenden Tautomere die energetisch günstigste Form darstellt. Die Studie von Iwona Dabkowska *et al.* hat auch gezeigt, dass die seltenen tautomeren Formen von Uracil (insgesamt sechs Formen) in Abhängigkeit von den jeweiligen eingesetzten Gegenstücken bei der Komplexbildung begünstigt werden können [61]. Sowohl Komplex I als auch Komplex V in Abb. 5.1 weisen jeweils ein Muster mit drei H-Brückenbindungen auf. Die freien Stellen der Protonenakzeptoren am Pteridin bieten Koordinationsstellen für weitere Protonendonoren-Gruppen an, können jedoch durch die Orientierung der Gegenstücke abgeschirmt werden. Mit Hilfe dieses Beispiels soll demonstriert werden, dass bei der Auswahl von Verbindungen in manchen Fällen Tautomerisierungen in einer Substanz auftreten können. Die bevorzugte tautomere Form kann berechnet werden. Diese Informationen können im weiteren Verlauf der Co-Kristallisationen von großer Hilfe sein.

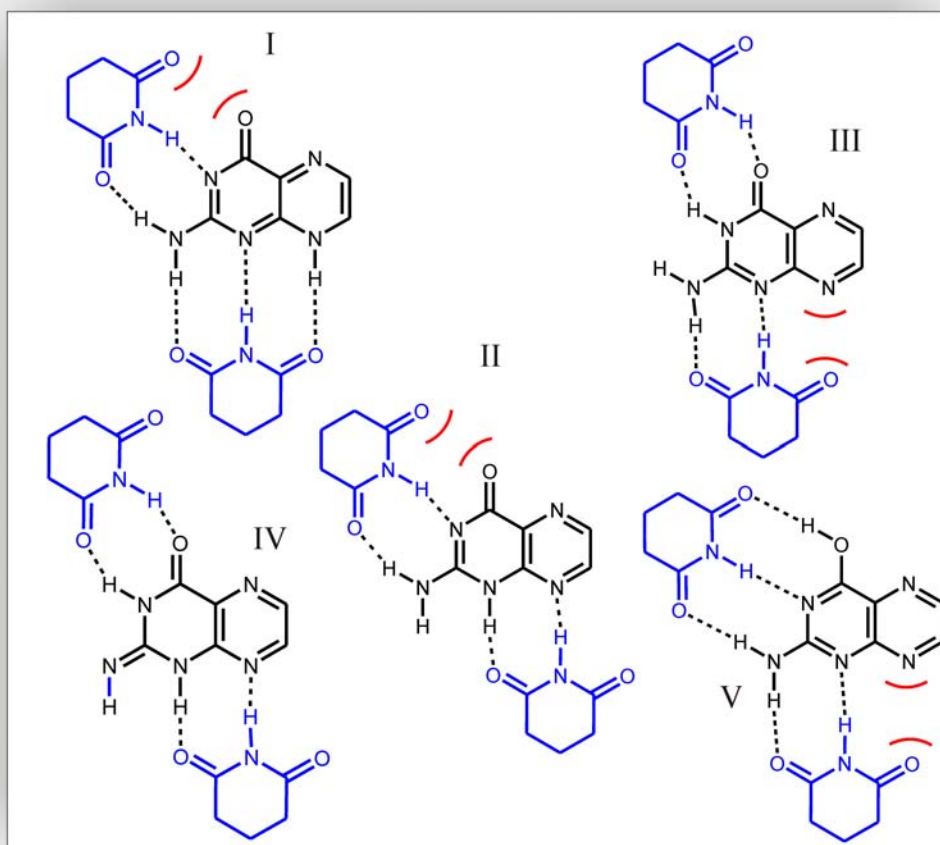


Abbildung 5.1: Die Darstellung zeigt fünf mögliche Tautomere des Pteridins. Jedes einzelne Tautomer ist in der Lage, mit einem geeigneten Gegenstück, z. B. mit Glutarimid (blau), die passenden H-Brückenbindungen auszubilden.

5.2 Intramolekularer Protonentransfer

In einigen Fällen kann intramolekularer Protonentransfer das Muster einer geplanten H-Brückenbindung zerstören bzw. eine andere Konstellation der H-Brücken erzwingen. Durch den intramolekularen Protonentransfer kann ein neutrales, stabileres Zwitterion entstehen. Alaatin Güven hat strukturähnliche Verbindungen zum Thema seiner Arbeit gemacht. Er studierte die Energien diverser tautomerer Formen von unterschiedlichen Dihydroxypyrimidinen in wässriger Lösung mit Hilfe der ihm zur Verfügung stehenden Programme [62]. Die Informationen aus dieser Arbeit waren sehr hilfreich für den weiteren Verlauf der Untersuchungen. Ein Beispiel aus dieser Arbeit ist die Verbindung 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin mit der Donor/Akzeptor-Anordnung DAD. Mit

diesem Molekül sollte ein supramolekularer Komplex im Verhältnis von 1:2 mit einem entsprechenden 3,3-Tetramethylglutarimid-Gegenstück dargestellt werden (Abb. 5.2). Überraschenderweise erhält man jedoch einen Komplex mit einem Molverhältnis von 1:1, wobei dieser Komplex ein gewünschtes DAD-ADA-Wasserstoffbrückenmuster aufweist. Eine zweite Komplexierung dieser Art konnte aufgrund des intramolekularen Protonentransfers (Abb. 5.3) nicht gebildet werden, wobei sich jedoch im Kristall andere H-Brückenarrangierungen anhand der neuen Anordnung der Wasserstoffatome gebildet haben.

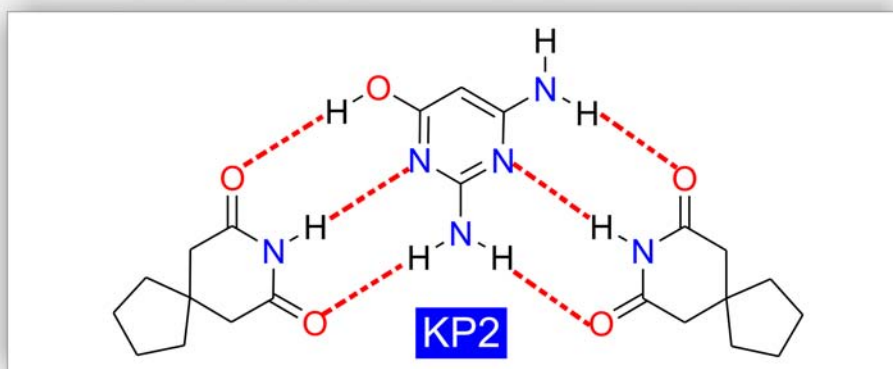


Abbildung 5.2: Mögliche Anordnung eines 1:2-Komplexes zwischen 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin und 3,3-Tetramethylglutarimid; das ADA-DAD-Muster ist mit sämtlichen Wasserstoffbrückenbindungen (gestrichelte rote Linien) gezeigt.

Als Folge des intramolekularen Protonentransfers stehen zwei Tautomere des 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidins miteinander im Gleichgewicht. Das stabilere Tautomer besitzt sowohl ein DAD- als auch ein DDA-Muster. Anhand der Kristallstruktur (Abb. 5.4) stellt sich die Frage, ob die Form des Zwitterions wegen der Ausbildung von zusätzlichen H-Brückenbindungen nur im Kristall gebildet wird, oder ob dieses Zwitterion tatsächlich die energetisch günstigere Form der beiden möglichen Tautomeren ist. Daher wurden quantenmechanische Rechnungen (RHF, Basissatz 6-311G(d,p)) für beide Tautomere durchgeführt. Das Ergebnis dieser Rechnungen deutet darauf hin, dass das im Kristall vorliegende Tautomer auch die energetisch günstigere Form dieser Verbindung ist. Die Energiedifferenz zwischen beiden Tautomeren beträgt 64.8 kJ/mol. Eine systematische Untersuchung von zwitterionischen Co-Kristallen mit festgelegtem H-Brückenmuster ist bislang nicht bekannt.

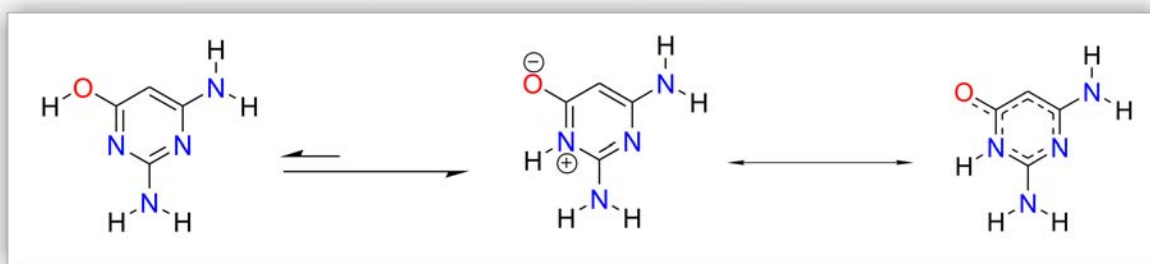


Abbildung 5.3: Intramolekularer Protonentransfer des 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidins

Die Kristallstruktur dieses Komplexes zeigt interessante H-Brückenmuster auf. Er kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/c$ mit einem Komplex in der asymmetrischen Einheit. 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin (in Abb. 5.4 gelb eingrahmt) bildet zwischen seinem anionischen Sauerstoffatom und zwei Wasserstoffatomen des symmetrieäquivalenten Moleküls H-Brückenbindungen aus. Das gewünschte DAD-ADA-Wasserstoffbrückenmuster zwischen 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin und 3,3-Tetramethylglutarimid hat sich wie erwartet – aber nur einmal – ausgebildet. Zusätzlich kommt es zwischen dem letzten freien Wasserstoffatom des Amins und einem Carbonylsauerstoffatom eines zweiten 3,3-Tetramethylglutarimid-Moleküls zu einer H-Brückenbindung. Insgesamt treten acht H-Brücken zwischen 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin und seinen Nachbarmolekülen auf. Die Kristallpackung wird nicht ausschließlich durch H-Brücken stabilisiert, sondern auch durch π - π -Wechselwirkungen (Abb. 5.5).

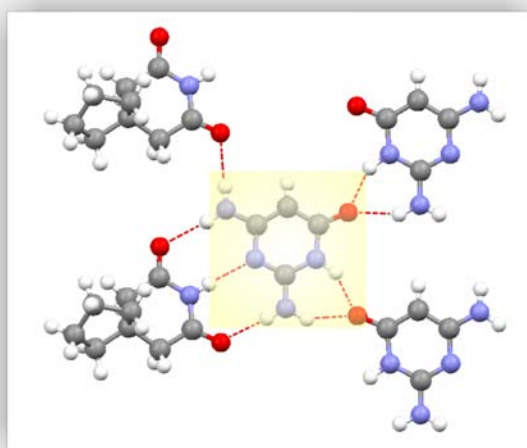


Abbildung 5.4: Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP2; sämtliche H-Brückenbindungen von 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin mit seinen Nachbarmolekülen sind mit rot gestrichelten Linien eingezeichnet.

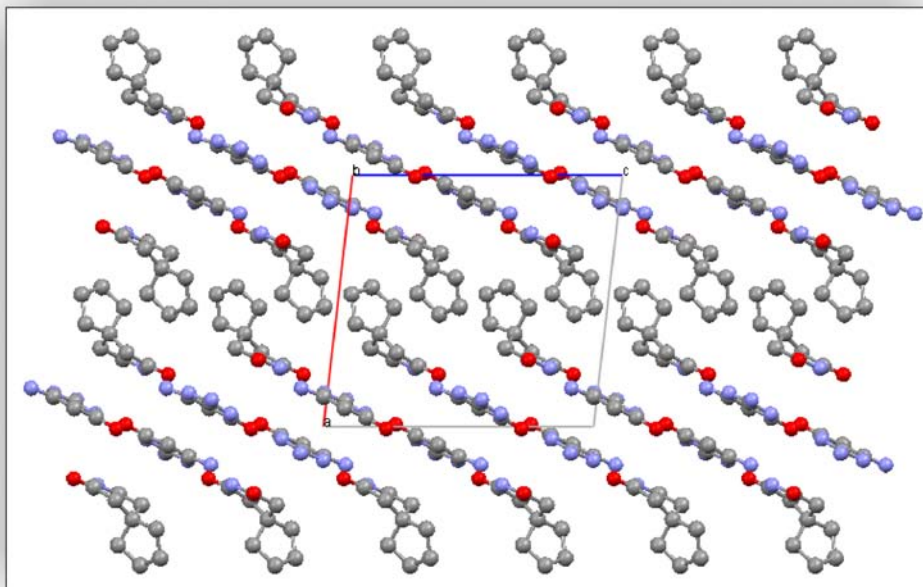


Abbildung 5.5: Kristallpackung von KP2 entlang der b-Achse; aus dieser Perspektive ist eine gestapelte Anordnung der Moleküle ersichtlich.

5.3 Oxidation und Protonentransfer bei der Co-Kristallisation

Ein weiteres Problem, welches bei den Co-Kristallisationsversuchen auftreten könnte, ist die chemische Umsetzung der Ausgangsstoffe aufgrund von Instabilitäten. Ein Co-Kristallisationsversuch zwischen Brenzcatechol und Pyridin-2-carboxaldehyd wurde durchgeführt, dabei sollte ein Komplex mit AA-DD-Muster (Abb. 5.6) synthetisiert werden. Bei der Kristallstrukturbestimmung stellte sich heraus, dass Pyridin-2-carboxaldehyd zur Picolinsäure oxidiert worden war [63]. An der Picolinsäure fand anschließend ein intramolekularer Protonentransfer zum Pyridinium-2-carboxylat statt. Dieses Zwittermolekül interagiert mit Brenzcatechol zum supramolekularen Komplex. Bei einer Konformationsanalyse mit MOMO konnte man unter den 100 besten Konstellationen nicht die gewünschte Konformation finden. Es ist nicht gelungen, den gewünschten Komplex zu kristallisieren; obwohl diese Co-Kristallisationsansätze aufgrund der Instabilität des Ausgangsstoffes in einem Schlenkkolben unter inerten Bedingungen (Stickstoffatmosphäre) und in einer Etherlösung durchgeführt wurden, hatte die Oxidation des Eduktes stattgefunden. Diese Oxidation ist wahrscheinlich auf das nicht

ausreichend getrocknete Lösungsmittel zurückzuführen. In Gegenwart von Wasser wird Pyridin-2-carboxaldehyd zur Pyridin-2-carbonsäure oxidiert, die anschließend mit dem Brenzcatechol interagiert.

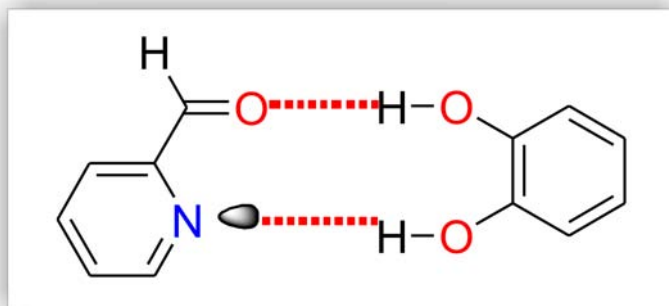


Abbildung 5.6: Ein mögliches Komplexbildungsmuster zwischen Brenzcatechol und Pyridin-2-carboxaldehyd (AA-DD-Muster).

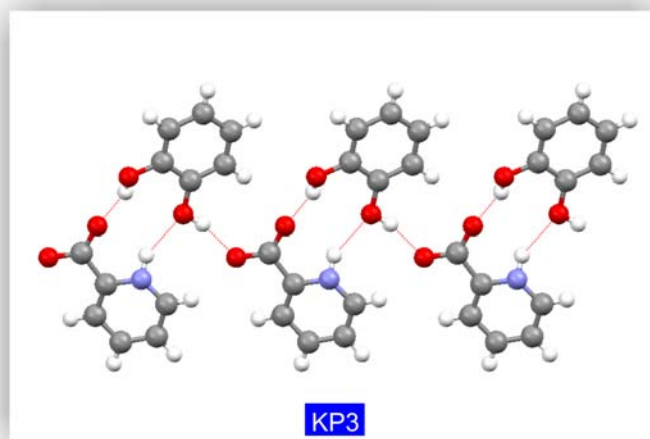


Abbildung 5.7: Ein Kristallausschnitt aus dem Komplex zwischen Pyridin-2-carboxylat und Brenzcatechol.

Aufgrund des Protonentransfers hat sich das AD-DA-Muster gebildet. Die Sauerstoffatome der Carboxylatgruppe bilden jeweils eine H-Brücke und verknüpfen damit zwei Brenzcatecholimoleküle. Das protonierte Iminiumion geht eine nicht-kovalente Bindung mit einem Sauerstoffatom der Hydroxygruppe des Brenzcatechols ein. In der Papierebene setzt sich das Netzwerk aus nicht-kovalenten Bindungen fort (Abb. 5.7). In Abb. 5.8 ist die Kristallpackung aus einer Blickrichtung nahezu parallel zur *a*-Achse gezeigt. In dieser Perspektive ist eine Fischgrätenanordnung der Komplexe entlang der *b*-Achse zu erkennen.

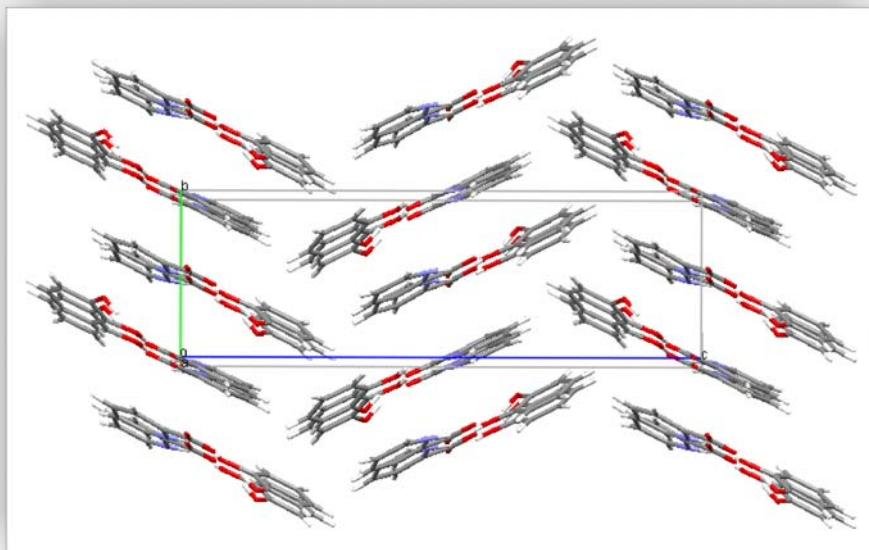


Abbildung 5.8: Die Kristallpackung des Komplexes aus Pyridin-2-carboxylat und Brenzcatechol

5.4 Lösungsmitteltest

Die Auswahl des passenden Lösungsmittels stellt eine Herausforderung bei den Co-Kristallisationsversuchen dar. Durch viele Kristallisationsversuche haben wir festgestellt, dass nicht mit jedem beliebigen Lösungsmittel auch die entsprechenden Komplexe synthetisiert werden können. Es müssen zuvor Lösungsexperimente betrieben werden, um potentielle Lösungsmittel einzugrenzen. In den meisten Fällen ist es jedoch fast unmöglich, nur mit unpolaren Lösungsmitteln zu arbeiten, da in diesen Lösungsmitteln das Lösungsverhalten der Ausgangsverbindungen unbefriedigend ist. Mit Hilfe der Lösungsversuche kann demzufolge über die Co-Kristallisationsmethode entschieden werden. In den meisten Fällen wurden Lösungsmittel wie DMF (Siedepunkt: 153°), DMSO (Siedepunkt: 189°) und NMP (Siedepunkt: 248°) verwendet. Die Verbindungen müssen zunächst langsam aufgelöst werden, um den Sättigungsgrad nicht zu überschreiten. Wird zu viel Lösungsmittel verwendet, kann eine Übersättigung bei dem Co-Kristallisationsprozess lange Zeit in Anspruch nehmen. Um die optimale Konzentration einzustellen, wird je nach Lösungsmittel die Menge des Lösungsmittels anfangs durch tropfenweise Zugabe ermittelt, um die eingesetzte Menge an Chemikalien klein zu halten.

5.5 Hydrolyse, Protonierung und anschließende Interaktionen mit Lösungsmittelmolekülen

Im folgenden Beispiel wird die komplette chemische Umsetzung von Pyridin-2,6-dicarbonylchlorid gezeigt. Pyridin-2,6-dicarbonylchlorid wurde in Aceton mit Resorcinol umgesetzt. Die Komplexbildung mit dem entsprechenden H-Brückenmuster wurde erwartet (Abb. 5.9). Die erhaltenen Kristalle aus der Probe wurden entnommen und die mit Hilfe der RSA gelöste Struktur wies auf die Umsetzung von Pyridin-2,6-dicarbonylchlorid hin. Die Hydrolyse mit Wasser führte zur Pyridin-2,6-dicarbonsäure. Die dabei entstandene Salzsäure protonierte im nächsten Schritt die schwächere Pyridin-2,6-dicarbonsäure. Das Wasser für die Hydrolyse war vermutlich im Aceton enthalten.

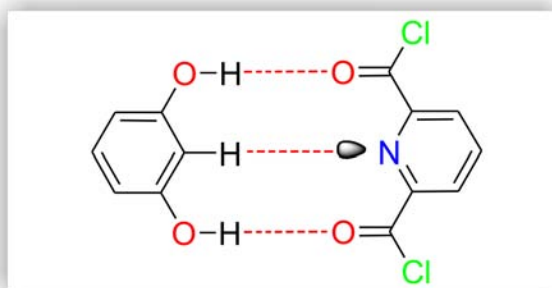


Abbildung 5.9: Mögliche Form eines Komplexes aus Resorcinol und Pyridin-2,6-dicarbonylchlorid. Eine andere Möglichkeit wäre, dass die Chloratome die Rolle eines Akzeptors übernehmen.

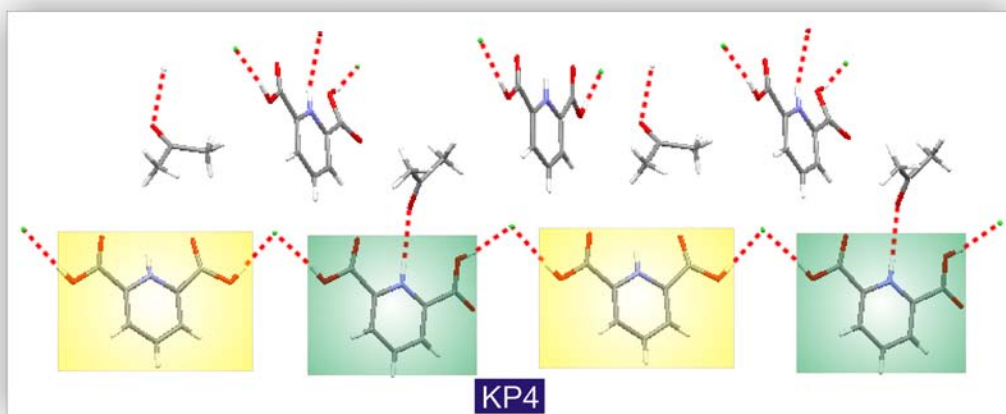


Abbildung 5.10: Kristallauschnitt mit H-Brückenbindungen zwischen 2,6-Dicarboxypyridinium, Chloridionen (grün) und Aceton. Die H-Brückenwechselwirkungen zwischen den einzelnen Komponenten werden mit roten Punkten dargestellt.

Das 2,6-Dicarboxypyridinium besitzt in der Verbindung zwei unterschiedliche Konformationen, die in Abb. 5.10 abwechselnd in gelben und grünen Kästchen dargestellt sind. Beide Carbonylsauerstoffatome in den gelben Kästchen stehen syn-clinal (sc) zum Stickstoffatom, während die in den grünen Kästchen in syn-clinaler bzw. anti-periplanarer (ap) Stellung zum Stickstoffatom orientiert sind. Das Chloridion bildet jeweils H-Brücken mit den Hydroxygruppen von 2,6-Dicarboxypyridium aus. Das 2,6-Dicarboxypyridinium mit sc- und ap-Stellungen bildet zusätzlich eine Wasserstoffbrücke zwischen dem Carbonylsauerstoffatom des Acetons und dem Pyridinstickstoffatom aus.

6 Einbau von Lösungsmitteln im Kristall

Einige Komplexe, die bei Co-Kristallisationsversuchen gebildet wurden, kristallisierten mit Lösungsmittelmolekülen aus. Solche Verbindungen werden in der Fachwelt unterschiedlich bezeichnet. In Veröffentlichungen, wie z. B. die von Joel Bernstein [64], werden diese Verbindungen als Pseudopolymorphe oder Solvate charakterisiert (in Bezug auf den Einschluss von Lösungsmittelmolekülen). Die Co-Kristallisationsversuche wurden in verschiedenen Lösungsmitteln angesetzt, dabei zeigten nur einige dieser Proben die typische Solvatbildung, während in den anderen Proben nur die Edukte bzw. Komplexe in Reinform auskristallisierten. Wie kann es zur Kristallisation eines ganz bestimmten Komplexes kommen? Es ist offensichtlich, dass protische Lösungsmittel eine hohe Tendenz zur Bildung von H-Brückenbindungen mit den Ausgangsverbindungen zeigen, da H-Brückenbindungen aus partiell polarisierten Gruppen zusammengesetzt sind. Durch die Ausbildung von bestimmten H-Brückenbindungen und den daraus resultierenden optimalen Packungsanordnungen ist die Gitterenergie des Solvats günstiger als die des gewünschten Komplexes bzw. als die der Ausgangsverbindungen. Die erhaltenen Kristalle sind thermodynamisch stabil. Diese Verbindungen sind in der Synthese nur unerwünschte Nebenprodukte; ihre Kristallstrukturen zeigen jedoch hoch interessante H-Brückenmuster, die in diesem Kapitel näher diskutiert werden sollen.

In einer Arbeit von Görbitz *et al.* werden drei Hauptfunktionen von Lösungsmittelmolekülen in organischen Kristallen hervorgehoben [65]:

- Die Teilnahme der Lösungsmittelmoleküle stabilisiert den Kristall durch vernetzte H-Brückenbindungen.
- Der Einbau von Lösungsmittelmolekülen dient der Raumausfüllung. Es liegen nur schwache Interaktionen zwischen Lösungsmittelmolekül und den gelösten Molekülen vor.

- In metallorganischen Kristallen fungieren Lösungsmitteln als Liganden, um die Koordinationsbedingung von Zentralatom bzw. Zentralion zu erfüllen.

6.1 Gitterenergieberechnungen

Um zu verstehen, warum es überhaupt zur Kristallisation dieser Verbindungen mit dem Einschluss von Lösungsmitteln kommen konnte, wurden die Gitterenergien der Komplexe ermittelt und miteinander verglichen. Die Gitterenergie von fünf Komplexverbindungen mit jeweils 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazin als Teilkomponente wurde mit Hilfe des im Cerius2-Programm implementierten Dreiding-Kraftfeldes berechnet (Tab. 6.1). Mit dieser Information kann anschließend erklärt werden, warum in einer bestimmten Probe die eingesetzte Ausgangsverbindung nicht mit dem passenden Gegenstück, sondern nur mit dem Lösungsmittelmolekül kristallisierte. Gitterenergien verschaffen dem Experimentator die Möglichkeit, eine gesteuerte Kristallisation durchzuführen, um die Komplexbildungsreaktion eines bestimmten Produkts zu fördern.

Supramolekulare Komplexe	ADA3DAD6-1KT	ADA4DAD6-2	ADA1DAD6-4K	ADA1DAD6-2	ADA3DAD6-1
Raumgruppe	$P2_1/n$	$P\bar{1}$	$P2_1/n$	$Fdd2$	$Pbca$
Moleküle in der Elementarzelle (Standardaufstellung)	4	2	4	16	8
Moleküle in der Elementarzelle	4	2	4	16	8
Totalenergie des Kristallsystems (kJ/mol)	- 1231.47	- 667.12	- 1114.82	- 3195.25	- 2288.71
Totalenergie nur für einen Komplex im Kristall (kJ/mol)	- 307.87	-333.56	- 278.71	- 199.70	- 286.10
Energie für 2,4-Diamino-6-methyl-triazin (kJ/mol)	- 151.10	- 151.10	-151.10	-151.10	-151.10
Energie für das Gegenstück (Glutarimidderivate) (kJ/mol)	- 6.52	- 37. 24	29.90	66.53	3.11
Gitterenergie des Komplexes (kJ/mol)	- 150.25	- 145.22	- 157.50	-115.13	-138.11

Tabelle 6.1: Gitterenergieberechnungen einiger hergestellten Verbindungen (zur Bezeichnung der Komplexe siehe Kapitel 12)

Die Gitterenergieberechnung ist nur mit experimentell zugänglichen Kristallkomplexen möglich. Es werden dabei voroptimierte Energien für einen Gitterenergievergleich herangezogen. Zunächst werden die vorgegebenen Kristallparameter in das Programm eingelesen, danach wird eine Energieoptimierung durchgeführt, die auch die Zellparameter mit einschließt. Die Fortsetzung der Untersuchung kann nur erfolgen, wenn die

Molekülgeometrien vor und nach der Optimierung sich nicht bzw. nur geringfügig voneinander unterscheiden. Als Nächstes berechnet man die Energien der einzelnen Komponenten in der Gasphase, um nach der Optimierung die totale Energie des einzelnen Komplexes (Gesamtenergie der Komplexe in der EZ durch die Anzahl der Komplexe in der EZ) von der Summe der Energien der einzelnen Verbindungen in der Gasphase abziehen zu können. Aus dieser Rechnung ergibt sich die Gitterenergie des Komplexes. Die Schmelzpunkte von einigen Substanzen können als Vergleichswerte für die Stabilität der einzelnen Ausgangsverbindungen angenommen werden. Es wurden Schmelzpunkte von drei strukturell ähnlichen Komplexfamilien vermessen. Dabei wurde festgestellt, dass die Schmelztemperaturen dieser Komplexe stets zwischen denen der Edukte liegen. Das bedeutet nicht, dass für alle anderen Komplexverbindungen auch dieselbe Tendenz zu verzeichnen ist. Die berechneten Gitterenergien der Verbindungen ADA3DAD6-1 (auch unter KP6 aufgeführt) und ADA3DAD6-1KT aus der Tabelle 6.1. zeigen, dass es möglich wäre, bestimmte Co-Komplexe durch gezielte Kontrolle der Reaktionsbedingungen zu synthetisieren. ADA3DAD6-1 kristallisierte bei Raumtemperatur, während der supramolekulare Komplex ADA3DAD6-1KT sich bei 4°C bildete. ADA3DAD6-1 ist nach der Gitterenergieberechnung um 12.14 kJ/mol instabiler als der Komplex ADA3DAD6-1KT. Bei höherer Temperatur und unter konstantem Druck würde das stabilere Produkt bevorzugt gebildet. Eine andere Probe mit der selben Reaktionsmischung, aber bei niedrigerer Temperatur gelagert, ermöglicht die Kristallisation des Komplexes mit der geringeren Energie. Mit dieser Methode ist die Synthese einer reinen Komplexverbindung nicht realisierbar, da aufgrund der niedrigeren Temperatur auch die stabilere Verbindung mit höherer Kristallgitterenergie auskristallisieren wird. Es könnte jedoch unter diesen Bedingungen das Kristallwachstum des stabileren Co-Kristalls aufgrund der Übersättigung der Lösung ausbleiben. Mit diesem Experiment konnte man zeigen, dass bei der richtigen Einstellung der Reaktionsbedingung ein bestimmtes Produkt bevorzugt hergestellt werden kann. Vergleich man die Dichte der beiden Verbindungen, so weist ADA3DAD6-1 eine geringere Dichte ($\rho = 1.288$) auf als ADA3DAD6-1KT ($\rho = 1.301$). Eine höhere Dichte würde auf eine stabilere Kristallstruktur hindeuten. Ein solcher Trend ist jedoch nicht zu verzeichnen. Mittels Pulverdiffraktometrie könnten demzufolge Aussagen über die Reinheit des Niederschlags getroffen werden. Aufgrund der geringen Ausbeute konnte keine Pulvermessung durchgeführt werden. Nachfolgend werden drei Verbindungen vorgestellt, die mit Lösungsmiteileinschluss kristallisierten.

6.2 Solvatverbindung aus 2,4-Diamino-6-methyl-triazin und Dimethylformamid

In Abbildung 6.1 werden sämtliche H-Brückenwechselwirkungen zwischen 2,4-Diamino-6-methyl-triazin und Dimethylformamid (DMF) dargestellt. Das Triazin bildet mit drei symmetrieäquivalenten Molekülen und einem DMF-Molekül H-Brückenbindungen aus. Die mittlere Reihe bildet eine Kette aus Triazinmolekülen, wobei diese um 9.2° verdreht zueinander positioniert sind.

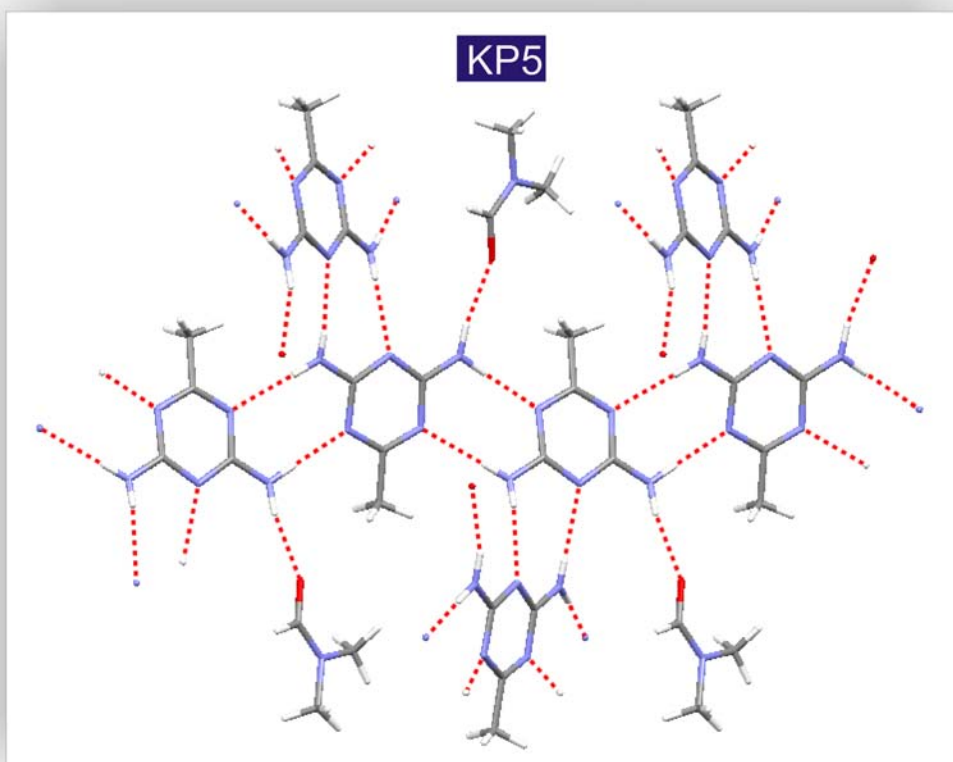


Abbildung 6.1: Ausschnitt aus der Kristallpackung mit Blickrichtung senkrecht zur [101]-Ebene.

Dimethylformamid-Moleküle liegen in der Kristallpackung direkt unterhalb der 2,4-Diamino-6-methyl-triazine und gehen dabei π - π -Wechselwirkungen ein. Das DMF und das 2,4-Diamino-6-methyl-triazin sind eben gebaut. Beide Molekülebenen liegen nicht parallel sondern leicht gewinkelt zueinander vor. Der Winkel zwischen beiden Ebenen beträgt 8.7° . Das Stickstoffatom des Dimethylformamids liegt in der Stapelung fast mittig zum Triazinring mit einem Abstand von 3.44 \AA zur Ringmitte des Triazins.

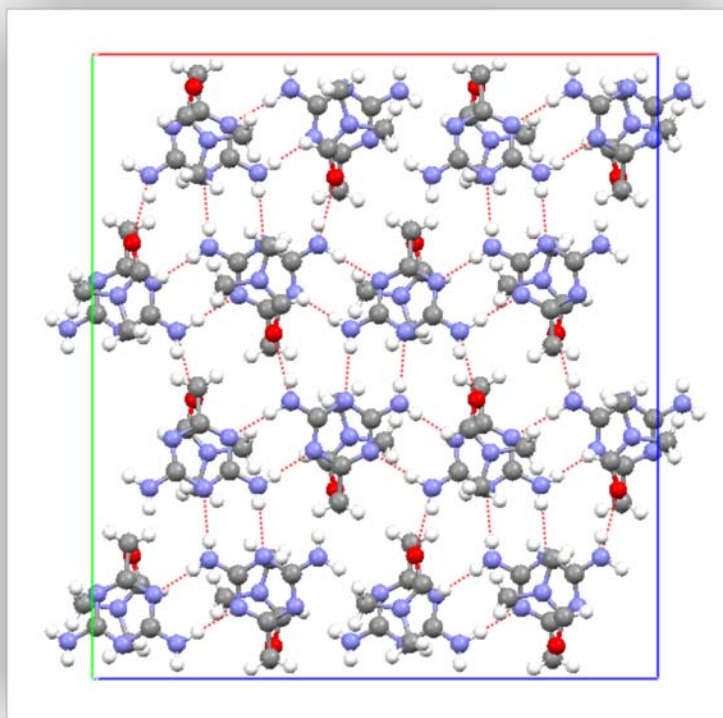


Abbildung 6.2: Die Kristallpackung entlang der c-Achse.

6.3 Solvatverbindung aus 2,4-Diamino-6-methyltriazin und Dimethylsulfoxid

In Abb. 6.3 erkennt man alle H-Brückenbindungen in dieser Kristallstruktur. Die Triazinverbindung bildet mit zwei weiteren symmetrieäquivalenten Molekülen entlang der b-Achse Ketten aus. Entlang dieser Achse ist das DMSO-Sauerstoffatom alternierend nach oben bzw. nach unten gekippt und geht dabei jeweils zwei H-Brückenbindungen mit den Triazinkomponenten ein. Die Triazinmoleküle, die mit dem DMSO-Molekül wechselwirken, sind in einem Winkel von 56.1° zueinander angeordnet (Abb. 6.4). Der Einbau von DMSO in Kristallgitter tritt sehr häufig auf. Eine CSD-Recherche mit der Einschränkung, nur nach organischen Verbindungen zu suchen, ergab 632 Treffer. Besonders an diesem Beispiel ist ersichtlich, wie ein einfaches DMSO-Molekül mit nicht-kovalenten Wechselwirkungen die Molekülanordnungen in der Kristallstruktur beeinflussen kann. Die Raumlücken werden durch DMSO-Moleküle gefüllt und die Packungsdichte optimiert.

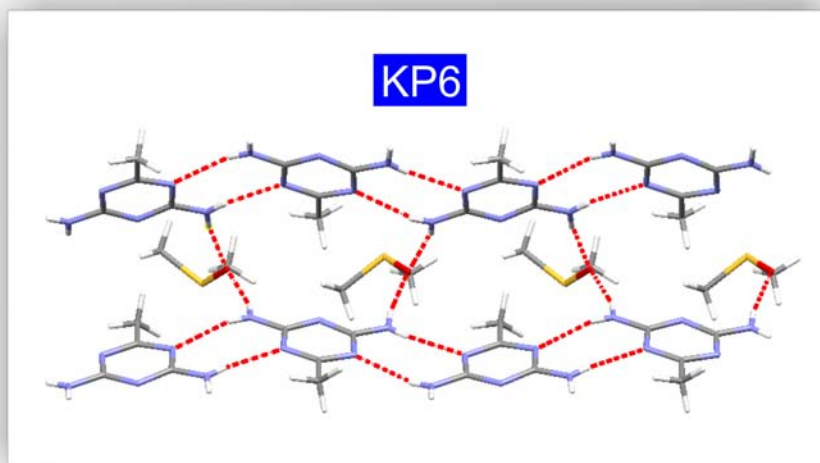


Abbildung 6.3: Ausschnitt aus der Kristallpackung mit repräsentativen H-Brücken.

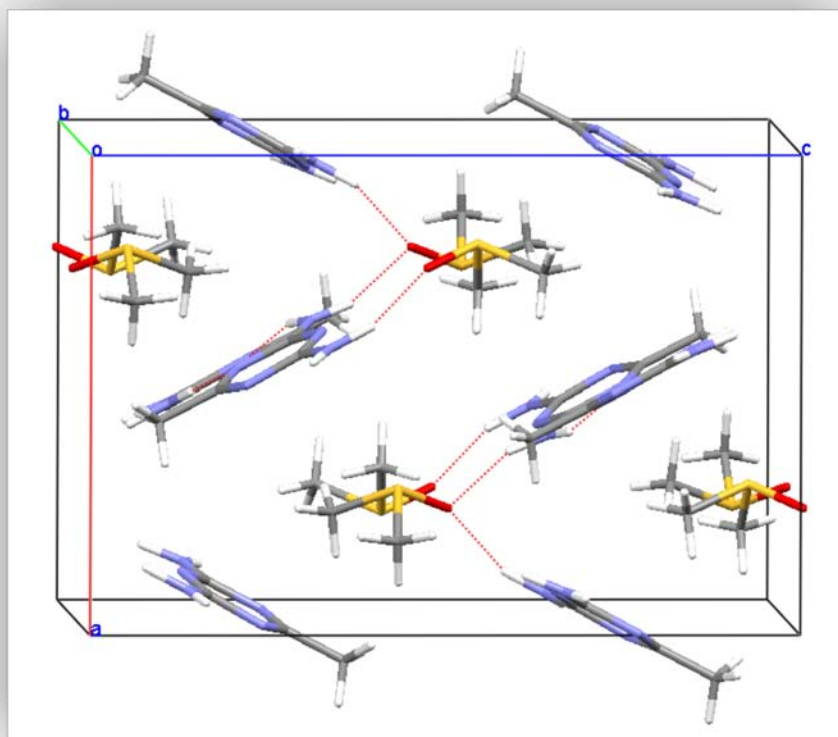


Abbildung 6.4: Kristallpackung mit Blickrichtung leicht zur b-Achse geneigt.

6.4 Solvatverbindung aus 2,4-Diaminochinazolin und *N*-Methyl-2-pyrrolidon

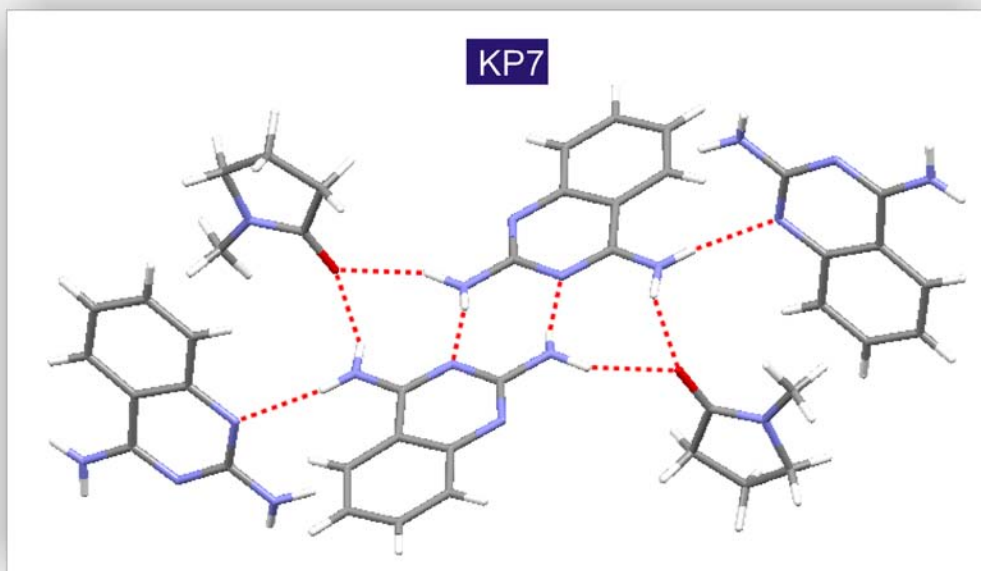


Abbildung 6.5: Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP7; sämtliche H-Brückenwechselwirkungen sind in dieser Abbildung repräsentativ aufgezeigt.

Ein Komplex aus 2,4-Diaminochinazolin und Glutarimidderivaten sollte in NMP co-kristallisiert werden. Die Röntgenstrukturanalyse eines Kristalls aus einer Probe lieferte eine Solvatverbindung aus 2,4-Diaminochinazolin und *N*-Methyl-2-pyrrolidon (Abb. 6.5). In der CSD sind insgesamt nur elf Kristallstrukturen mit jeweiligem Einschluss von *N*-Methyl-2-pyrrolidon aufgeführt. Im Kristall bilden zwischen zwei durch Inversion ineinander überführte 2,4-Diaminochinazolinmoleküle selbstkomplementäre AD-DA-Wasserstoffbrückenbindungen aus (Homo-Dimer), wobei zwei NMP-Moleküle das Homo-Dimer jeweils durch gegabelte H-Brückenbindungen zusätzlich miteinander verbinden. Die Sättigung der H-Brückenbindungen wird durch die Kettenbildung aus 2,4-Diaminochinazolinmolekülen entlang der *c*-Achse mit nur einer H-Brücke zwischen diesen Molekülen erreicht. Die Fortpflanzung der Kette entlang dieser Achse erfolgt in einer geometrischen Anordnung, in der die 2,4-Diaminochinazolinmoleküle abwechselnd nahezu orthogonal positioniert sind.

6.5 Schlussfolgerung

Der Prozess des Lösungsmiteleinschlusses in einer Kristallstruktur ist in vieler Hinsicht auf die konkurrierenden intermolekularen nicht-kovalenten Wechselwirkungen zwischen den Komponenten in einem gegebenen System zurückzuführen. In einem solchen System können mehrere Wechselwirkungstypen auftreten. Ähnlich wie in der Arbeit von Christopher A. Hunter wird die Konkurrenz der Wechselwirkungen der Ausgangskomponenten mit den Solvensmolekülen und der Co-Kristallisation der rein organischen Komponenten nur durch die Ausbildung von intermolekularen H-Brücken beschrieben [66, 67]. Die verwendeten Edukte zeigen in den jeweils verwendeten Lösungsmitteln eine gute Löslichkeit. Trotz der leicht untersättigten Lösungen der Ausgangsverbindungen in polaren Lösungsmitteln konnten Co-Kristalle der Ausgangsverbindung mit Solvensmolekülen erhalten werden. Dies konnte durch die Gitterenergien des Edukt/Edukt-Co-Kristalls und des Edukt/Solvens-Co-Kristalls erklärt werden. Die Co-Kristallisation zwischen Edukt und Lösungsmittel ist nur möglich, wenn die resultierende Gesamtgitterenergie dieser Verbindung durch die Ausbildung von zusätzlichen H-Brückenwechselwirkungen höher liegt als die der Konkurrenzverbindung. Mittels der berechneten Gitterenergien konnte an Hand von zwei Beispielen (ADA3DAD6-1 und ADA3DAD6-1KT) gezeigt werden, dass die Tendenzen richtig einzuordnen sind. Der Co-Kristallisationsprozess hat eine wichtige Anwendung in der pharmazeutischen Industrie. Der Weg zur Kontrolle eines Co-Kristallisationsprozesses stellt einen Ausweg der zeitaufwendigen Trial- and Error-Methode dar [68].

7 Kontrolle des Co-Kristallisationsprozesses mit Hilfe der Kristallstrukturvorhersage

Chemiker versuchen stets die Umwandlungen von Stoffen in der Natur durch experimentelle Untersuchungen und logische Schlussfolgerung zu erklären. Dabei werden Modelle verwendet, um das Wesen der wirklichen Sachlage näherungsweise darzustellen, die prinzipiell den Charakter der Vorläufigkeit tragen. Mit computergestützten Hilfsmitteln kann heutzutage vieles vorhergesagt werden. Den Chemiker interessiert das Vorhersagen von chemischen Abläufen außerordentlich, wie man am Beispiel von Co-Kristallisationsprozessen organischer Verbindungen zeigen kann [40]. Die Struktur einer Verbindung ist einem Depot von chemischen Informationen vergleichbar, sie bestimmt sehr oft die Funktion in vielen chemischen Prozessen und vermittelt in vieler Hinsicht auch das Verständnis der biomolekularen Wechselwirkungen. Aus diesem Grund versuchen Wissenschaftler Programme zu entwickeln, die die Strukturen von Verbindungen vorhersagen. Mit Hilfe der berechneten Kristallstrukturen können Festkörpereigenschaften vorhergesagt werden. Lassen sich die Kristallstrukturen berechnen, so können daraus die Gitterenergien der Verbindungen theoretisch bestimmt werden. In der Praxis ist die gängigste Methode zur experimentellen Bestimmung der Gitterenergie die Schmelzpunktbestimmung. Aus dieser Information kann anschließend geschlossen werden, inwiefern in einer bestimmten Probe bevorzugt Edukte bzw. Produkte in Form von Kristallen ausfallen werden. Es ergibt sich somit eine Möglichkeit, die nicht-kovalente Synthese von Co-Kristallen zu kontrollieren, wobei die Bedingungen der Reaktion stets variiert werden müssen.

Für die Vorhersage von Kristallstrukturen existieren einige Programme, während dies für die Konformationsanalyse eines aus zwei oder mehreren organischen Molekülen gebildeten supramolekularen Komplexes noch nicht der Fall ist. Eigens dafür wurde in unserem Arbeitskreis das SUPRA-Programm entwickelt, das als Teil des MOMO-Kraftfeld-

programms implementiert wurde. Zur Beschreibung der H-Brücken dient die Potentialfunktion von Vedani und Dunitz [69]. Die benötigten Kraftfeldparameter wurden aus CSD-Daten und ab-initio-Rechnungen abgeleitet (Abb. 7.1 und 7.2).

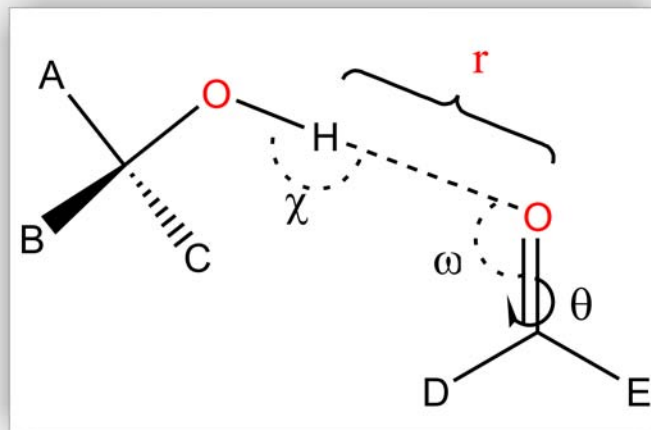


Abbildung 7.1: Geometrie der H-Brückenbindung

$$E_{HB} = \left(\frac{A}{r^i} - \frac{C}{r^j} \right) \cos^k \theta \cos^m (\chi - \chi_0) \cos^n (\omega - \omega_0)$$

Abbildung 7.2: Vedani-Dunitz-Funktion zur Beschreibung des H-Brücken-Potentials

In den letzten Jahren wurden von diversen Gruppen Strukturvorhersage-Programme entwickelt. In den verschiedenen Testläufen der Strukturvorhersagen konnten bei starren Molekülen und Elementarzellen mit nur einem Molekül in der asymmetrischen Einheit die besten Ergebnisse erzielt werden [70]. Es ist jedoch stets schwierig, eine Kristallstrukturvorhersage für Moleküle mit mehreren, frei drehbaren Bindungen zu berechnen. Eine noch größere Herausforderung stellt die Strukturvorhersage von supramolekularen Komplexen dar. Für diese Anwendung wurde das FlexCryst-Programm in Anspruch genommen [71, 72]. Dabei muss zuvor der zu berechnende Komplex durch eine imaginäre Bindung, die zum Beispiel von einer H-Brücke zusammengehalten wird, erzeugt werden. Das Programm erkennt erst danach diesen Komplex als eine Einheit, wodurch man die Vorhersage besser berechnen kann. Mit dieser Einstellung konnte schließlich eine Rechnung an Hand eines Exempels durchgeführt werden.

7.1 Das FlexCryst-Programm: Kristallstrukturberechnung von kleinen organischen Molekülen

Um die Kristallstruktur einer unbekannten supramolekularen Verbindung zu berechnen, müssen zunächst einige Informationen in das FlexCryst-Programm hineingesteckt werden. Die notwendigen Schritte sollen zuvor erläutert werden:

1. Bevor die Strukturvorhersage für einen Komplex gestartet werden kann, muss zuerst die Geometrie der Einzelkomponenten analysiert werden. Die Molekülstruktur einer einzelnen Verbindung kann entweder aus quantenmechanischen Rechnungen oder aus Kraftfeldrechnungen erhalten werden. Die besten Strukturen aus den Konformationsanalysen der Einzelmoleküle werden in das SUPRA-Programm eingelesen.
2. Bei der Strukturvorhersage supramolekularer Komplexe sind jedoch diverse Probleme versteckt. Ist im ersten Schritt die supramolekulare Erkennung in der Gasphase vorhergesagt worden, kann diese geometrische Anordnung darauffolgend in das FlexCryst-Programm eingelesen werden. Die Muster, die im Rahmen dieser Arbeit zu supramolekularen Komplexen führten, sind generell durch die Bildung von H-Brückenbindungen stabilisiert. Das Problem liegt darin, dass zwei Komponenten in FlexCryst nicht als eine Einheit, sondern als zwei unabhängige Moleküle angesehen werden.
3. Um das Problem zu beheben, werden die zwei Komponenten durch eine imaginäre Bindung fixiert, die zum Beispiel durch eine H-Brücke zusammengehalten wird. So kann das Programm diesen Komplex in der Rechnung als eine Verbindung annehmen. Mit diesen Zusatzinformationen kann das FlexCryst-Programm gestartet werden.

ADA1DAD6										
	Kristallstruktur in $P2_1/n$	Transformiert in $P2_1/c$	Mit FlexCryst vorhergesagte Kristallstrukturen							
Achsen										
a	5.931	5.930	9.349	16.273	15.692	6.024	5.901	6.733	9.302	11.643
b	10.724	10.723	13.849	15.610	12.277	12.611	24.806	19.573	8.619	10.865
c	23.136	23.594	11.770	7.034	9.421	22.640	11.609	12.724	20.458	13.756
β [°]	92.876	101.664	82.945	108.685	112.715	82.367	72.685	86.827	99.591	105.245
Rangordnung	*	*	33	35	39	40	42	46	48	56
Energie [kJ/mol]	-157.5 (mit Cerius2 gerechnet)	-173.8	-169.9	-163.9	-161.3	-160.7	-158.91	-157.27	-151.1	

Tabelle 7.1: Liste der besten mit FlexCryst gefundenen Kristallstrukturen von Verbindung ADA1DAD6 im Vergleich mit der experimentell bestimmten Struktur.

Bei der Berechnung mit dem Programm FlexCryst wurden die Koordinaten der supra-molekularen Verbindung eingelesen und die Kristallstruktur berechnet. Dieses Programm verwendet ein empirisches Potential, welches auf der Basis des Data-Mining-Konzepts aus der CSD abgeleitet wurde. Dabei werden aus vorhandenen Daten der CSD nützliche Informationen extrahiert und in dem Verarbeitungsprozess des FlexCryst-Programms integriert. Die Zellparameter und die Dichte können erst nach gegebenem Strukturvor-schlag abgeleitet werden. Durch Variation der Konstellationen der Verbindung berechnet FlexCryst die Kristallstruktur in verschiedenen Raumgruppen, die in der CSD-Statistik am häufigsten vorkommen. Das Ergebnis der Rechnung wird anhand von Sublimations-energien sortiert. Eine Testrechnung mit dem supramolekularen Komplex ADA1DAD6 (siehe Kapitel 12) wurde durchgeführt. Für diese Rechnung wurden fünf verschiede-ne Raumgruppen eingesetzt, die in der Datenbank statistisch am häufigsten vertreten sind. Die Winkel wurden auf einen Standardwert von 90° eingestellt und alle Achsen der Elementarzelle auf eins gesetzt. Das Ergebnis des Programms ist in Tab. 7.1 aufge-führt. ADA1DAD6 kristallisierte in der Raumgruppe $P2_1/n$ mit einem Komplex in der asymmetrischen Einheit. Die besten Ergebnisse mit den höchsten Sublimationsenergien aus der FlexCryst-Rechnung sind triklin primitiv aufgestellt. Ab dem 33. Rang in der Energieauflistung erscheint der beste Energiewert für die Raumgruppe $P2_1/c$. In Flex-Cryst ist die Standardaufstellung für die Raumgruppe $P2_1/c$ gesetzt. Für den direkten Vergleich der Kristallstrukturen muss die aufgestellte Raumgruppe $P2_1/n$ nach $P2_1/c$ transformiert werden.

Das Programm Cerius2 wurde zu Hilfe genommen, um die Gitterenergie des Kristalls zu berechnen. Cerius2 ist ein Programmpaket, das für die Vorhersage von polymorphen

Strukturen eingesetzt wird. Dieses beinhaltet auch zusätzliche Module und erweiterte Funktionen, wie z.B. die Bestimmung der Gitterenergie anhand von vorgegebenen Zellparametern. Die Energie der tatsächlichen Kristallstruktur wurde unter Verwendung dieses Programms ermittelt. Vergleicht man diese Energiewerte mit den besten der von FlexCryst in derselben Raumgruppe ermittelten Energiewerten, so weichen diese nur geringfügig voneinander ab. Die Strukturvorhersage konnte nur mit diesem einen Beispiel eines starren Komplexes durchgeführt werden. Für Komplexverbindungen mit mehreren Torsionsfreiheitsgraden ist bisher noch kein Programm auf dem Markt erschienen, das sich für die Vorhersage von supramolekularen Komplexen eignen könnte. Es ist nicht möglich, anhand nur eines Beispiels über die Qualität des Programms zu urteilen.

7.2 Schlussfolgerung

Dieses Kapitel befasst sich damit, die Co-Kristallisationsprozesse mit Hilfe von computergestützten Programmen vorherzusagen. Es existieren weltweit nur wenige Programme, die versuchen, die Kristallstrukturen zu berechnen. Die Kristallstrukturvorhersage von kleinen, ebenen, organischen Verbindungen mit nur einem Molekül in der asymmetrischen Einheit liefert zuverlässige Ergebnisse bei den Berechnungen. Für Kristallstrukturen mit mehreren Freiheitsgraden und mehr als einem Molekül in der asymmetrischen Einheit ist die zuverlässige Kristallstrukturvorhersage ein noch weit entferntes Ziel. Um ein gutes Programm zur Vorhersage von supramolekularen Komplexen entwickeln zu können, werden die Interaktionen zwischen den einzelnen Komponenten analysiert. Darüber hinaus spielen andere Faktoren eine große Rolle, dabei sind die Prinzipien der Raumerfüllung und der Symmetrie besonders wichtig [73]. In Zukunft sollen Co-Kristallisationsprozesse einer gesteuerten und kontrollierten Synthese unterzogen und nicht dem reinen Zufall überlassen werden. Bis erste Erfolge zu verzeichnen sind, werden noch einige Jahre vergehen. Das FlexCryst-Programm wurde in dieser Arbeit nur an einem Beispiel berechnet. Die Rechnungen für weitere supramolekulare Komplexe wurden auf Grund von Mängeln des Programms eingestellt. Die Schwierigkeiten der CSP zeigen sich in dem „Crystal Structure Prediction Blind Test“, der jährlich vom Cambridge Crystallographic Data Centre organisiert wird.

Die Herausforderung besteht darin, die Strukturen von Kristallen mit mehr als einem Molekül in der asymmetrischen Einheit, Solvaten, Salzen und Co-Kristallen vorherzusagen. Es ist ein enormes Problem, das diffizile Zusammenspiel einzelner Kräfte als Beitrag zu einem komplizierten Co-Kristallisationsprozess zu beobachten. Kleine Erfolge in der

Kristallstrukturvorhersage beim Blindtest, wie sie am Beispiel von Markus Neumann zu sehen sind, zeigen, dass die Entwicklung in diesem Gebiet von Jahr zu Jahr voranschreitet [74, 75]. Diese Methode wird, sobald das erste zuverlässige Programm erscheint, sicherlich einen großen Fortschritt in der Entwicklung von Nano-Materialien und Wirkstoffen sowie in katalytischen Prozessen herbeiführen. In einer Arbeit von Andrew V. Trask findet sich der Satz: „Cocrystal is a distinct solid state material with, in general, a unique and unpredictable structure and physical property profile“ [76]. In einem anderen Artikel von Harald Krautscheid in der „Angewandte Chemie“ wird zitiert: „Wo sind jetzt die Grenzen des Kristall-Engineering? In speziellen Fällen können zusätzliche nicht-kovalente Wechselwirkungen geplant werden, z. B. bei Dehydrierungsreaktionen im Festkörper oder bei genau abgestimmter Struktur der Liganden mit Donor- und Akzeptorfunktionen für H-Brücken. Dagegen macht in den meisten Fällen die Vielfalt der verschiedenen Beiträge zum gesamten Bindungssystem im Kristall eine Strukturvorhersage unmöglich“ [77]. Die Vorhersage von Co-Kristallstrukturen schien vor 2007 noch in weiter Ferne zu sein, doch hat Markus Neumann mit seinem Programm Grace gezeigt, dass es eine Frage der Zeit und des Aufwandes ist, bis das Unmögliche schon zum Teil möglich gemacht wird und in ferner Zukunft als gängiges Mittel zur Synthese von neuen Wirkstoffen genutzt werden kann.

Während die Einkristallstrukturanalyse der Kristall- bzw. Molekülstruktur etabliert ist, sind die mit Rechnern durchgeführten Vorhersagen eine provisorische Alternative zur Erlangung von Informationen bei nicht gelungenen Co-Kristallisationsversuchen. Diese Informationen sind mit Vorsicht zu verwenden und gelten als vorläufig, bis die entsprechende Kristallverbindung synthetisiert wird.

8 Überprüfung auf mögliche Wechselwirkungen im IR-Spektrum

Im Kapitel 7 wurde die Methode der Strukturvorhersage als Hilfsmittel für die Auswahl von Co-Kristallisationskomponenten verwendet. Eine andere ist die IR-Spektroskopie [78]. Es gibt zwei unterschiedliche Anwendungsformen dieser Technik. Flüssig-IR kann, soweit es die Löslichkeit der Komponenten zulässt, als Nachweis für intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den Komponenten dienen. Der Einfluss von H-Brücken auf die Schwingungsfrequenz der Carbonylgruppe führt immer zu einer Verschiebung der Absorptionsbanden zu kleineren Wellenzahlen. Alternativ dazu werden Festkörper-IR-Spektren zur Kontrolle von möglichen, auftretenden Wechselwirkungen zwischen zwei durch Mörsern bzw. Mahlen innig vermischten Verbindungen herangezogen. Die Akzeptoren stellen in dieser Arbeit hauptsächlich Carbonylsauerstoffatome dar. Die charakteristische Carbonylsauerstoffbande ist bekannt (liegt im Bereich zwischen 1650 und 1750 cm^{-1}). Bei gegebenen H-Brückenwechselwirkungen wird die Bindung zwischen dem Carbonylsauerstoffatom und dem Carbonylkohlenstoffatom geschwächt. Aufgrund dessen können solche Interaktionen die Absorption der Carbonylbanden in Richtung kleinerer Wellenzahlen hin verschieben. Diese Methode kann als qualitative Kontrolle für den weiteren Co-Kristallisationsansatz dienen. Die Verschiebung der Wellenzahl ist relativ gering. Für Komponenten mit nur jeweils zwei Akzeptoren bzw. Donoren wurden Flüssig-IR-Messungen in getrocknetem Chloroform vorgenommen. Die Analyse dieser Messungen zeigten jedoch keine eindeutigen Anzeichen von Wellenzahlverschiebungen. Eine Versuchsreihe von IR-Messungen mit geriebenen Feststoffen wurde an den Versuchsmustern ADA-DAD (Kap. 12) durchgeführt. Ein Beispiel wird in der Abb. 8.3 mit den Verbindungen 3,3-Tetramethylenglutarimid (ADA1) und 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazin (DAD6) dargestellt. Die Carbonylbanden sind charakteristisch für die Glutarimidverbindungen. Im Spektrum von ADA1 liegt die C=O-Bande bei 1735.6

cm^{-1} (Abb. 8.1). Die C=O-Schwingung in der Mischung zeigt eine Wellenzahlverschiebung zu 1732.7 cm^{-1} an. Die Verschiebung der Carbonylsauerstoffbande beträgt also ca. 3 cm^{-1} . Aufgrund der Ausbildung von H-Brückenbindungen werden die Bindungen zwischen Carbonylkohlenstoffatom und Carbonylsauerstoffatom geschwächt, somit findet eine Wellenzahlverschiebung in Richtung der kleineren Wellenzahl statt. Der Versuch wurde mehrere Male wiederholt, um die Reproduzierbarkeit dieser Messergebnisse zu garantieren. Die IR-Spektren der einzelnen Ausgangsverbindungen wurden zuvor aufgenommen, um im späteren Verlauf einen direkten Vergleich durchzuführen. Die typischen Absorptionsbanden der Ausgangsverbindungen, außer der in Wechselwirkung tretenden Carbonylschwingung, sind im IR-Spektrum der Reaktionsmischung alle wieder zu beobachten.

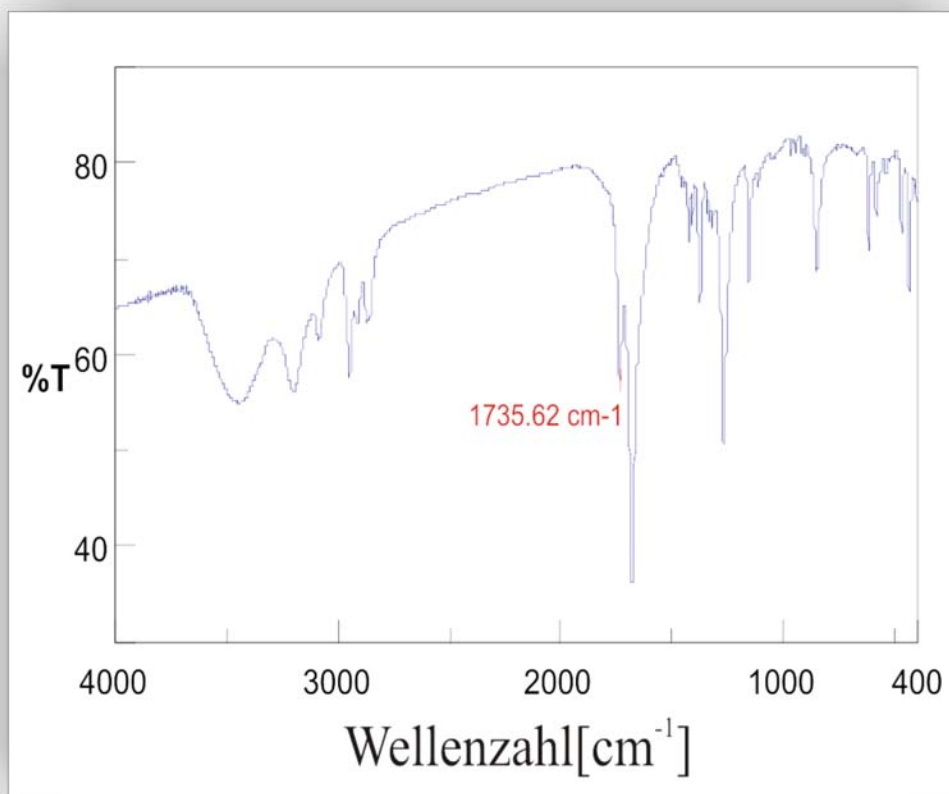


Abbildung 8.1: IR-Spektrum von Verbindung ADA1

Voraussetzung für eine adäquate Interpretierbarkeit des Mischdiagramms ist, dass keine starken Absorptionsbanden im Bereich zwischen 1700 und 1750 cm^{-1} in DAD6 auftreten (Abb. 8.2).

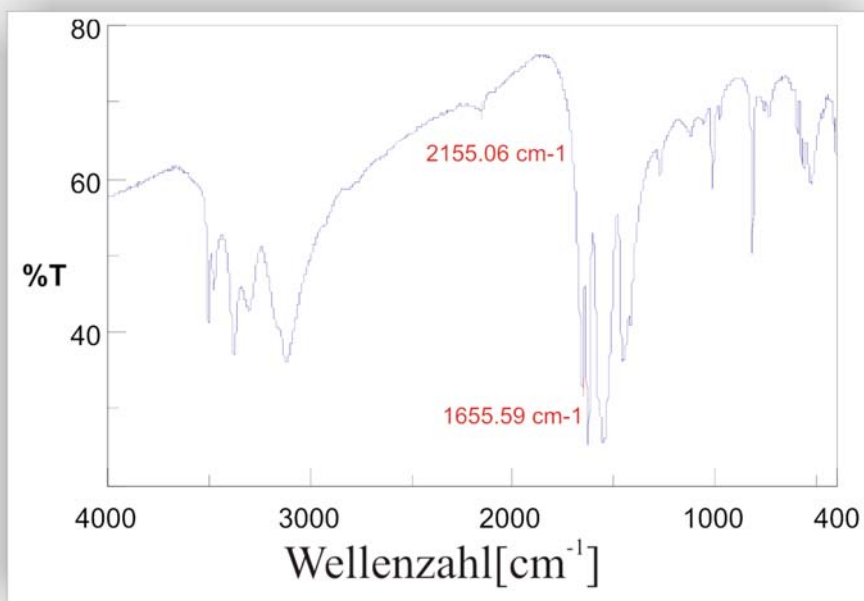


Abbildung 8.2: IR-Spektrum von Verbindung DAD6

Im Bereich zwischen 1700 und 1750 cm⁻¹ sind hier keine signifikanten Peaks zu beobachten.

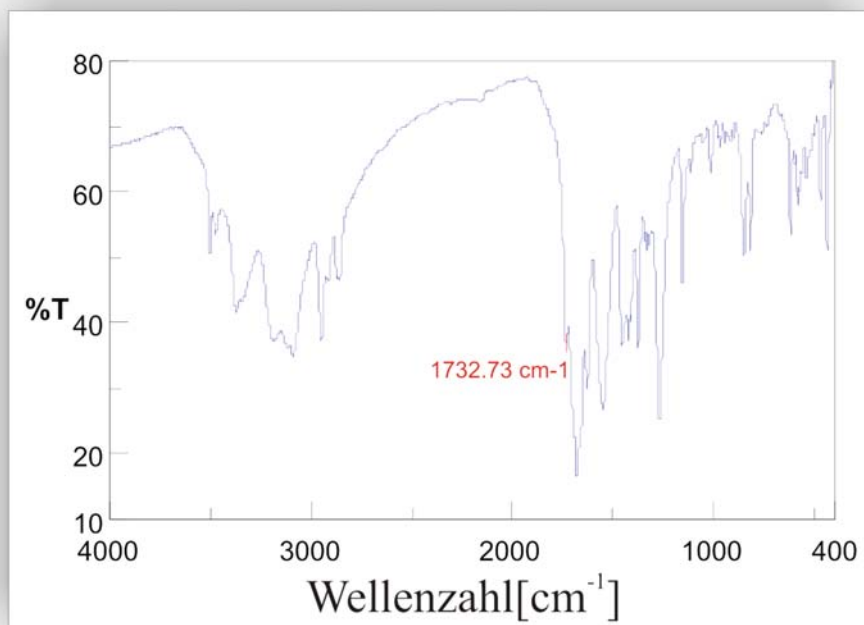


Abbildung 8.3: IR-Spektrum von der Probenmischung aus ADA1 und DAD6

Bei 1732.7 cm^{-1} ist ein scharfer Peak zu beobachten. Der Bereich zwischen 2500 und 3800 cm^{-1} ist hier nicht aussagekräftig. Die Peaküberlagerung von beiden Ausgangsverbindungen in diesem Bereich führen zu einer ungenauen Interpretation der Wellenzahlverschiebung.

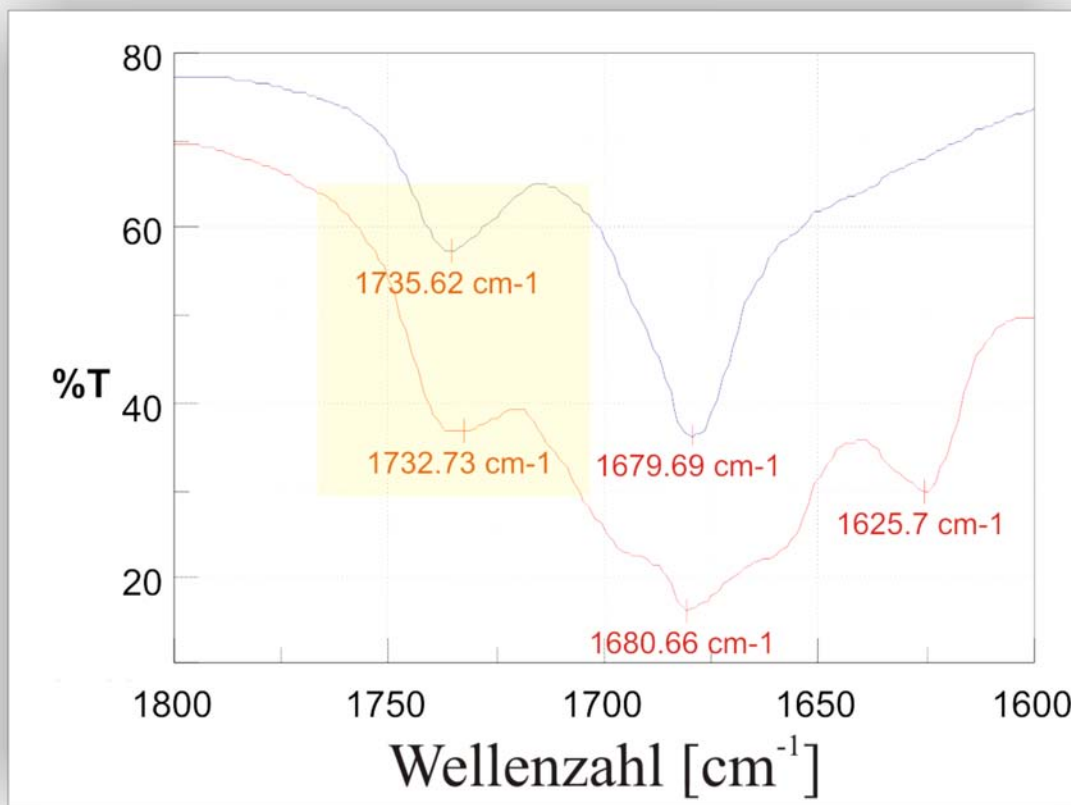


Abbildung 8.4: Die Vergrößerung des IR-Spektrums aus ADA1 und DAD6 im Bereich von 1600 bis 1800 cm^{-1} ; das obere IR-Spektrum ist vom Edukt (blau), das untere von der Mischung (rot).

Ein solcher Test läuft wie folgt ab: Es werden IR-Messungen der einzelnen Proben vorgenommen. Danach wird eine Mischung im äquimolarem Verhältnis der Reaktionskomponenten mit Zugabe der zehnfachen Menge an Kaliumbromid hergestellt und anschließend gemahlen. Von dieser Mischung wird ein Pressling für die IR-Spektroskopie hergestellt und dieser anschließend vermessen. Von den Messreihen zeigen nur wenige Verbindungen die Tendenz einer Wellenzahlverschiebung. Diese Methode zur Erkennung von supramolekularen Wechselwirkungen zwischen H-Brücken-Akzeptoren und -Donoren wird aufgrund der nicht eindeutigen Erkennbarkeit nur bedingt eingesetzt. Andere Analysemethoden, wie z.B. NMR, wurden in dieser Arbeit nicht angewendet, da uns H-

Brückenmuster in Festkörpern besonders interessieren. Auch die Raman-Spektroskopie eignet sich zur Untersuchung von H-Brückensystemen. Für die Untersuchung der H-Brücken im sichtbaren und UV-Bereich (600 nm - 200 nm) werden chromophore Gruppen benötigt, die direkt an der H-Brücke beteiligt sind. Gruppen, die polare Mehrfachbindungen oder Heteroatome mit einsamen Elektronenpaaren enthalten, können in den H-Brückenwechselwirkungen ebenso als Protonendonator wie auch als Protonenakzeptor fungieren. Offensichtlich tragen zwischenmolekulare Wechselwirkungen zur Änderung der Bandenparameter bei, die aber im Vergleich zu H-Brückenbindungen gering sind.

Lösungsmittel	C=O-Streckschwingung [cm^{-1}]
Gasphase	1740
Flüssigphase	1716
Ethylether	1721
Ethanol	1709
Hexan	1723
Dichlormethan	1713
Tetrachlormethan	1719
Chloroform	1712
Benzol	1716
1,2-Dichlorethan	1714
Toluol	1719
Tribrommethan	1708
Kohlenstoffdisulfid	1717

Tabelle 8.1: Einfluss von H-Brücken auf die C=O-Streckschwingung am Beispiel von Aceton; in polaren Lösungsmitteln verschiebt sich die C=O-Streckschwingung des Acetons nach kürzeren Wellenzahlen (fett dargestellt).

H-Brücken können unter verschiedenen Bedingungen, wie z. B. Temperatur, Konzentration und Lösungsmittel, durch die O-H-Streckschwingungsverschiebung im IR-Spektrum beobachtet werden. In Anlehnung an die Vorarbeit von Coggeshall und Saier konnte die Verschiebung der O-H-Bande bei unterschiedlichen Temperaturen oder Konzentrationen in Tetrachlormethan gezeigt werden [79]. Für eine sichere Analyse müssen bestimmte Banden der Ausgangsverbindungen im IR-Spektrum sehr stark auftreten. Neben den Carbonylbanden und O-H-Streckbanden sind N-H-Streckbanden in IR-Spektren

gut zu sehen, wobei bei den beiden letzteren wegen der breiten Absorptionsbande auch nicht immer eine eindeutige Aussage gemacht werden kann. In der Arbeit von Pimentel wurde die C=O-Schwingung von Aceton in Gegenwart von diversen Solventien analysiert. In fünf von elf Fällen zeigte ein Vergleich mit der Carbonylstreckschwingung von Aceton in der flüssigen Phase eine Verschiebung in Richtung niedrigere Wellenzahlen auf. In Tabelle 8.1 kann beobachtet werden, wie das Lösungsmittel Chloroform eine Verschiebung der Carbonylbanden bei Ketonen um ca. 4 cm^{-1} verursacht [80]. Es ist somit nicht sinnvoll, Flüssig-IR-Messungen vorzunehmen, in der Chloroform oder auch andere polare Lösungsmittel verwendet werden. Die Wechselwirkung zwischen Chloroform und der Carbonylstreckschwingung können die Auswertung der Spektren in diesem Bereich stark beeinträchtigen. Die Flüssig-IR-Messung unter Verwendung von polaren Lösungsmitteln ist somit nicht zur Identifikation von H-Brückenwechselwirkungen zwischen zwei organischen Komponenten geeignet. Die Festkörper-IR-Messung ist hier eine relevante Alternative. Zwar war nicht in allen Festkörper-IR-Spektren auch eine geeignete Wellenzahlverschiebung zu sehen, aber in den Beispielen mit positiven Ergebnissen ist die Verschiebung der Wellenzahlen eindeutig zuordenbar.

9 Informationen über mögliche Wechselwirkungen mittels Pulverdiffraktometrie

9.1 Die solid-state Grinding-Methode

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung einer denkbaren Komplexbildung im Festkörper stellt die Methode der Pulverdiffraktometrie dar. Ursprünglich diente die Pulverdiffraktometrie zur Identifizierung von Substanzen an Hand des Fingerprint-Prinzips bzw. zur Untersuchung von polymorphen Substanzen. Eine Reihe von Pulvermessungen mit Edukten der Komplexverbindungen wurde vorgenommen, um Vergleichsdiagramme zu erhalten. Die Proben wurden bei unterschiedlichen Drucken gemessen und dann anschließend mittels Pulverdiffraktometrie untersucht. Der hohe Druck wird in diesem Fall als mechanische Arbeit (ersetzt den Reibungsprozess) eingesetzt, um eine effektivere Wechselwirkung zwischen den Komponenten herbeizuführen. Die unterschiedlichen Bedingungen bei hohem Druck sollen auch zur Erkennung von Phasenumwandlungen der Edukte dienen. In Arbeiten von Jones *et al.* und anderen Gruppen wurde die Methode des solid-state grinding als Hilfsmittel für die selektive Vorbereitung zur Herstellung von kristallinen, supramolekularen Komplexen oder Co-Kristallen verwendet [81–86]. Jones konnte die erfolgreiche Synthese von Co-Kristallen in festen und flüssigen Phasen zeigen. Die solid-state Grinding-Methode ist eine weitverbreitete, technische Anwendung zur Bestimmung neuer supramolekularer Materialien, wobei in den meisten Fällen zusätzlich eine geringe Menge an Lösungsmitteln als Schmiermittel zugegeben wurde [87, 88]. Nach den Erkenntnissen von Hornedo aus dem Jahr 2006 konnten eindeutig Wechselwirkungen zwischen den pharmazeutischen Co-Komponenten unter Anwendung dieser Methode beobachtet werden, bei der nur Feststoffe beteiligt sind [89]. Schon im Jahr 2003 konnten Kuroda *et al.* eine Dreikomponentenverbindung, die nach der solid-state Grinding-Methode umgesetzt wurde, mittels Rietveldmethode lösen [90]. Diese Methode gewinnt

jetzt wieder an Bedeutung und wurde in einigen Artikeln beschrieben [91, 92]. Die Untersuchung verläuft nach folgendem Prinzip: Am Anfang werden einzelne Verbindungen in gleichen Molmengen abgewogen, dann zusammengegeben und anschließend gemahlen. Nach dieser Prozedur wird die geriebene Mischung in eine hydraulische Presse gegeben, jeweils in einer bestimmten Zeitspanne bei unterschiedlichen Drucken gepresst und zum Schluss am Pulverdiffraktometer gemessen. Ein direkter Vergleich der Pulverdiagramme wurde zwischen den Edukten und der Festkörpermischung vorgenommen. In den Aufnahmen konnten die physikalischen Peaks der Edukte im Mischdiagramm identifiziert werden. Die Proben werden bei verschiedenen Bedingungen aufbereitet und gemessen. Die Messungen sind reproduzierbar, dadurch können Aussagen über die Zuverlässigkeit der Erkennung möglicher Komplexbildung durch „Grinding“ getroffen werden. In einigen Beispielen sind in den Mischdiagrammen zusätzliche Peaklagen aufgetreten. Diese Peaklagen sind beim Zermahlen bzw. durch das Fremdeinwirken entstanden. Neue Modifikationen der Edukte sind auszuschließen, da diese Peaks bei der Pulvermessung der Edukte (bei verschiedenen Druckbedingungen) nicht festzustellen sind. Es wurden bei den strukturbestimmten Komplexen simulierte Pulverdiagramme erzeugt und anschließend mit den Pulverdiagrammen der Mischungen verglichen. Pulvermessungen können auch durchgeführt werden, um die Proben anschließend auf ihre Reinheit hin zu untersuchen. Da die Mehrzahl der Proben von Co-Kristallisationsansätzen keine einheitlichen Co-Kristalle aufweisen, sondern als Mischkristalle oder Niederschläge ausfallen, ist eine Untersuchung auf ihre Reinheit oder die Suche nach neuen polymorphen Verbindungen nicht mehr relevant. Es ist auch nicht Ziel dieser Arbeit, die Reinheit bestimmter Co-Kristalle in einem Probenansatz zu ermitteln. Es sollen vielmehr mit Hilfe kleiner kristallisierter Komplexe die Wechselwirkungsmuster der H-Brückenbindungen mittels Einkristallanalyse genauer untersucht werden. Darüber hinaus soll überprüft werden, ob die Pulverdiffraktometrie auch eine Möglichkeit bietet, Wechselwirkungen zwischen zwei Komponenten frühzeitig zu erkennen, um in naher Zukunft diese Methode als Auswahlkriterium für Co-Kristallisationsversuche zu verwenden. Im weiteren Verlauf werden drei Beispiele gezeigt, deren Pulverdiagramme interessante Beobachtungen erlaubten.

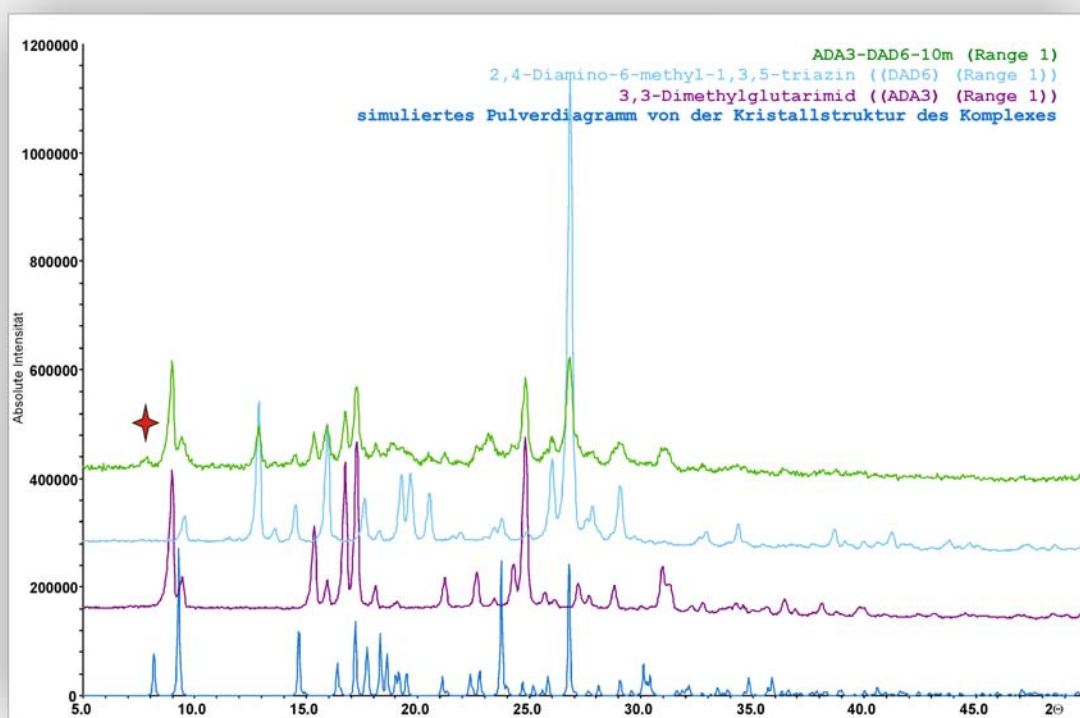


Abbildung 9.1: Vergleich von vier Pulverdiagrammen im 2θ -Bereich zwischen 5° und 50° ; neu entstandene Reflexe werden mit einem roten Stern markiert.

Das Pulverdiagramm der Proben aus 3,3-Dimethylglutarimid und 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazin weist einen zusätzlichen Reflex bei $2\theta = 8^\circ$ auf (Abb. 9.1). Es kann ausgeschlossen werden, dass dieser Reflex von den Edukten herrührt, denn sämtliche Proben der Ausgangsverbindungen wurden bei unterschiedlichen Drucken vorbereitet und anschließend am Pulverdiffraktometer gemessen. Diese Proben weisen keine Verschiebungen bzw. keine neue Reflexlage auf, was wiederum auf die Beständigkeit der Edukte gegen äußere Bedingungen zurückzuführen ist. Ein simuliertes Pulverdiagramm des bestimmten Komplexes wurde erzeugt; dabei fällt auf, dass der neue Reflex auch in dem simulierten Pulverdiagramm leicht nach rechts verschoben liegt. Um zu zeigen, dass diese Methode zuverlässig und das Auftreten dieses Reflexes nicht ein zufälliger Artefakt ist, müssen zumindest in einigen anderen Beispielen auch ähnliche Beobachtungen gemacht werden.

Eine weitere Untersuchung mit 3,3-Tetramethylglutarimid und 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazin folgte. Ein Vergleich der vier Pulverdiagramme zeigt, dass auch bei diesem Beispiel neue Reflexe in der Reaktionsmischung aufgetreten sind. Die neu ent-

standenen Reflexe erscheinen bei 2θ ca. 9° , 11° und 19° (Abb. 9.2). Diese Reflexe sind auch im simulierten Pulverdiagramm des Komplexes zu finden, was darauf hindeutet, dass in der Reaktionsmischung durch Reibung neue Verbindungen entstanden sind. Es ist somit erwiesen, dass man durch Mahlen und Druckeinwirkung physikalische Wechselwirkungen zwischen zwei Komponenten hervorrufen und diese mittels Pulverdiffraktometrie hervorragend analysieren kann.

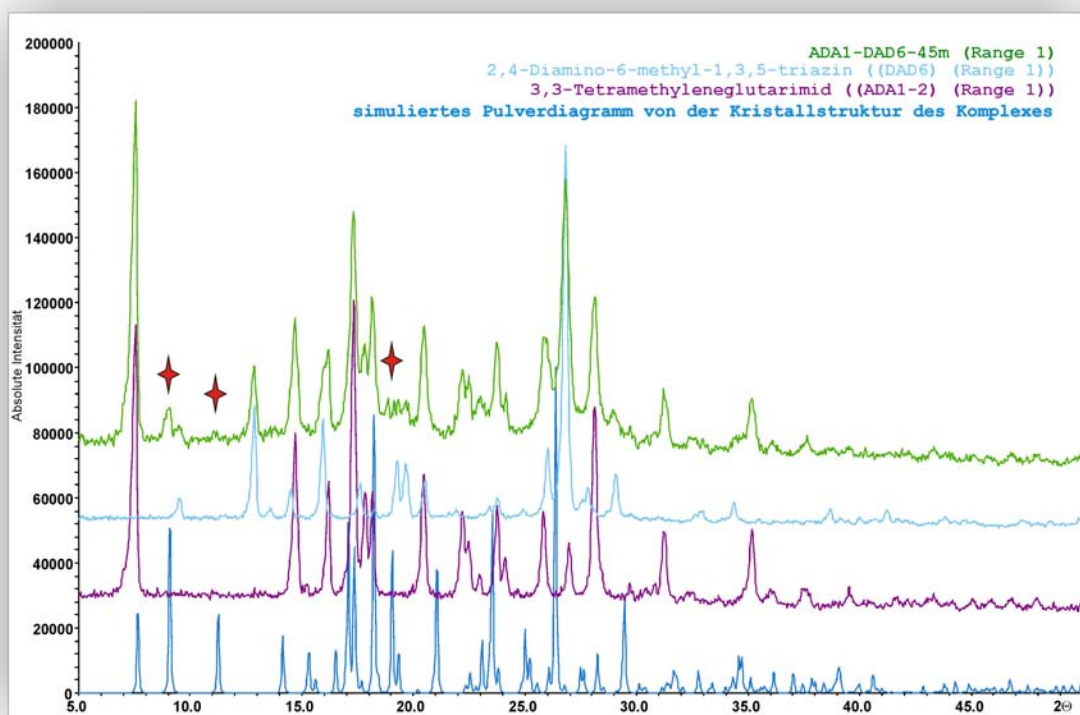


Abbildung 9.2: Vergleich von vier Pulverdiagrammen im 2θ -Bereich zwischen 5° und 50° . In der Reaktionsmischung sind drei zusätzliche Reflexlagen (mit rotem Stern markiert) erkennbar.

Die zusätzlichen Reflexe des Pulverdiagramms der Reaktionsmischung lassen sich im simulierten Pulverdiagramm des Komplexes wieder finden. Diese Methode erweist sich als effizient und kann in Zukunft als Methode für die Auswahl der Komplexverbindungen angewendet werden. Sie dient als Hinweis für das Auftreten von H-Brückenwechselwirkungen zwischen zwei Feststoffen in der Festphase, ist aber nicht allgemein als Beweis für die endgültige Darstellungsmethode eines supramolekularen Komplexes zu deuten.

9.2 Die Schmelzmethode

Die Darstellung von supramolekularen Komplexen kann durch Schmelzen zweier organischer Substanzen erfolgen. Der Arbeitskreis von Ullrich Griesser aus Innsbruck beschäftigt sich ausführlich mit diesem Thema. Die „hot stage microscopy“ wird als Instrument zur Untersuchung an Multikomponenten-Systemen verwendet. Die Methode ist am besten für organische Verbindungen anwendbar, deren Schmelztemperaturen nahe beieinander liegen. Die Schmelzmethode wurde getestet, später jedoch aufgegeben, weil aus der gekühlten Schmelze keine geeigneten Einkristalle isoliert werden konnten, um die Komplexstruktur mit Hilfe der RSA zu bestimmen. Die Methode der Pulverdiffraktometrie kann erfolgreich zur Analyse der erstarrten Schmelze eingesetzt werden.

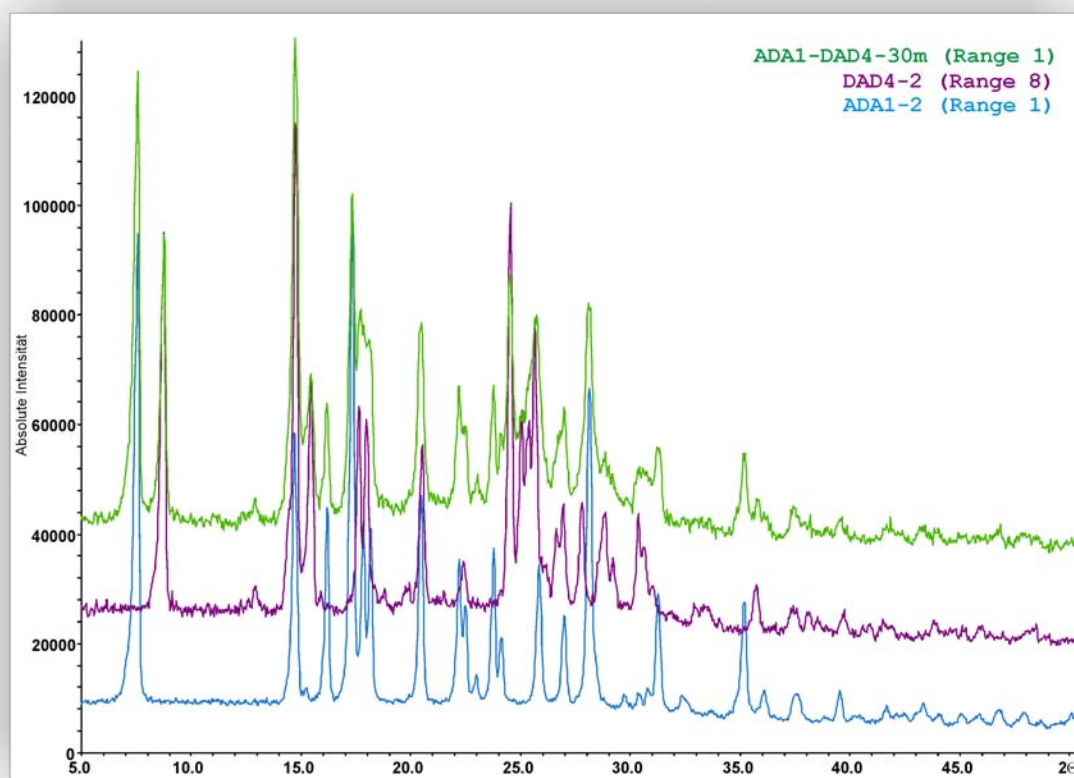


Abbildung 9.3: ADA1, DAD4 und ihre Mischung; es sind keine zusätzlichen Reflexe erkennbar. Ein Ausschnitt des Pulverdiagramms im 2θ -Bereich von 5° bis 50° .

Für dieses Beispiel wurden zwei Komponenten bei 160°C geschmolzen, die erkalteten Probe danach gemahlen und zum Schluss auf dem Pulverdiffraktometer vermessen. Es wurden zuvor Pulverdiagramme von den Edukten sowie von der Reaktionsmischung in

der Festphase aufgenommen, dabei waren keine Anzeichen von zusätzlichen Reflexen beobachtet worden. Unter diesen Bedingungen sind in einigen durchgeführten Experimenten keine neuen Verbindungen entstanden (Abb. 9.3). In einigen anderen Beispielen können eindeutig neue Peaklagen in den Pulverdiagrammen der Schmelzen beobachtet werden. In dem unten stehenden Beispiel (Abb. 9.4) zeigte ein Vergleich der Diagramme von den Edukten mit dem der Schmelze eine deutliche Veränderung. Im Pulverdiagramm der Schmelze sind eindeutig neue zusätzliche Reflexe identifiziert worden. Als nächster Schritt werden die Pulverdiagramme von der Schmelze mit den Diagrammen der Reaktionsmischung und das der simulierten Kristallstruktur verglichen (Abb. 9.5).

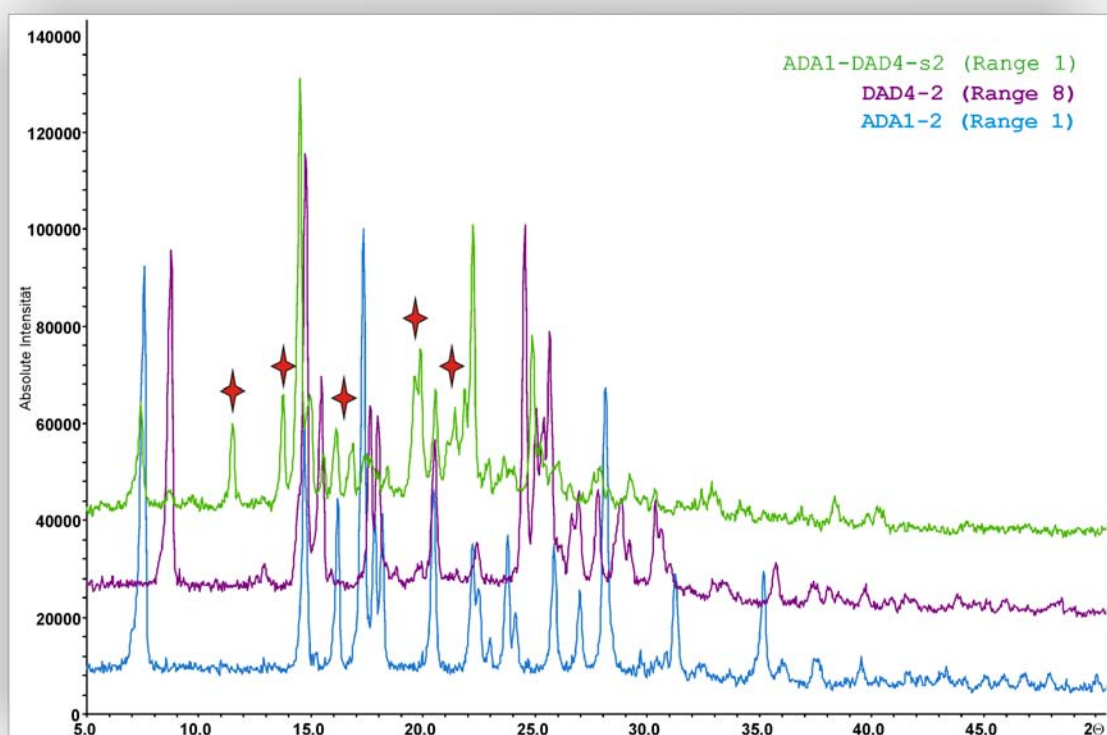


Abbildung 9.4: ADA1-2 (blau), DAD4-2 (violett) und Reaktionsschmelze aus ADA1 und DAD4 (grün); in dem Pulverdiagramm der Reaktionsschmelze sind fünf neue intensive Reflexe (mit rotem Stern markiert) zu erkennen.

In der Schmelze sind offensichtlich neue Phasen entstanden. Es konnte zuerst nicht eindeutig bewiesen werden, ob es sich dabei um den supramolekularen Komplex handelte.

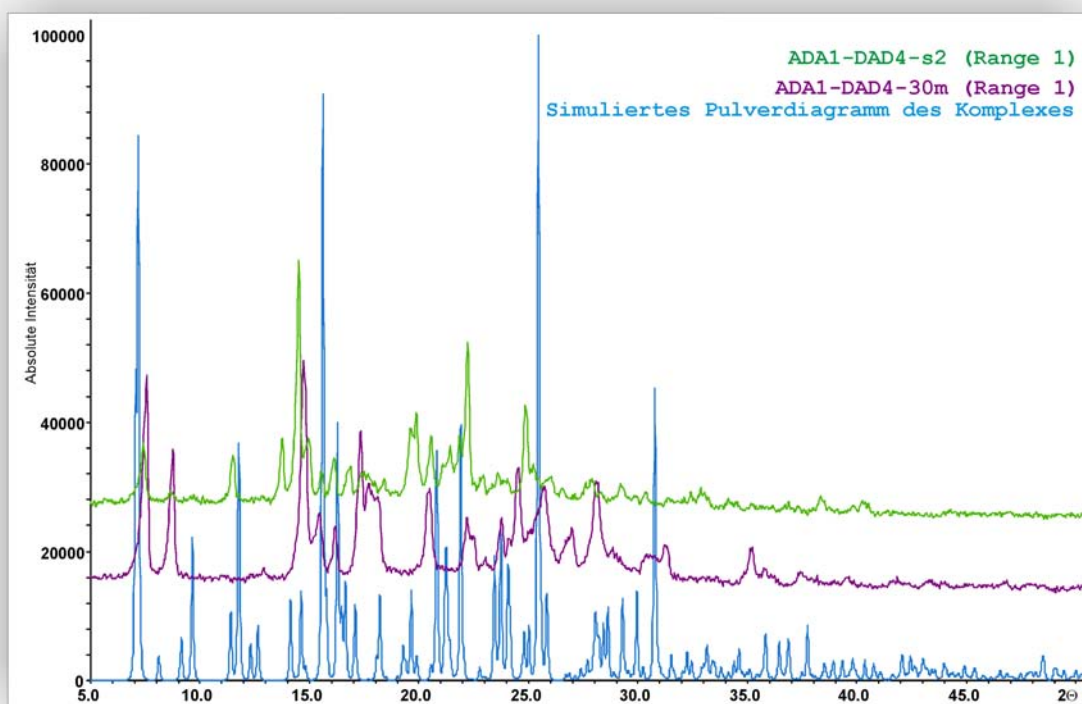


Abbildung 9.5: Simuliertes Pulverdiagramm des Komplexes, Reaktionsmischung aus ADA1 und DAD4 und die Schmelze aus ADA1 und DAD4.

Nach dem Vergleich zwischen dem simulierten Pulverdiagramm des Komplexes und dem Pulverdiagramm von der Schmelze konnte eine Aussage gemacht werden: Die neu entstandenen Reflexe stimmen nicht mit den simulierten Reflexen des Komplexes überein. An Hand der Pulverdiagramme kann eindeutig die Existenz einer neuen Verbindung in der Schmelze erkannt werden. Beim Schmelzvorgang hat offenbar eine chemische Reaktion zwischen den Ausgangsverbindungen stattgefunden. Eine ausführlichere Untersuchung der neu entstandenen Substanz hatte nicht stattgefunden, weil das Produkt aus dieser Schmelze keine nennenswerten wissenschaftlichen Informationen zum Thema dieser Arbeit beiträgt. Die Schmelzmethode wurde besonders von der Gruppe um Hulliger in Anspruch genommen, die sich die Technik der Hot-Stage zu eigen machte, um Polymorphie und Co-Kristallisationsvorgänge zu analysieren. Diese Methode eignet sich für das polymorphe Screening, aber nicht für die Herstellung von Einkristallen aus mehreren Komponenten.

9.3 Schlussfolgerung

In diesem Abschnitt befassten wir uns mit der Entwicklung einer neuen Methode, die uns erlaubt, Interaktionen in binären Systemen zuverlässig und frühzeitig zu erkennen, um spätere Reaktionsansätze in Lösungen zu reduzieren. Die Wechselwirkungen von binären Komponenten in Festkörpern zeigen uns, wie stark die Interaktionen des Dualsystems sind. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit der Kristallisation dieses Dualsystems in Lösung, auch wenn Störungen durch Lösungsmittelmoleküle auftreten könnten. Die Methode der Pulverdiffraktometrie kann als Hilfsmittel zur Erkennung von supramolekularen Wechselwirkungen verwendet werden. Es gibt die Möglichkeit, ein Zweikomponentensystem bei noch höheren Drucken darzustellen und dieses mit Hilfe der Pulverdiffraktometrie zu analysieren [93]. Die Darstellung von supramolekularen Komplexen mittels der “Grinding-Methode (Ball Mill)” wurde schon im Jahr 2000 von Toda und Tanaka [94] berichtet und mit Hilfsmitteln wie IR-Spektroskopie und Pulverdiffraktometrie analysiert. Physikochemische Eigenschaften von Co-Kristallen bei Kombinationspräparaten sind aus der heutigen Sicht für die pharmazeutische Industrie von großer Bedeutung. Kombinationspräparate werden bei Hypertonie, als Antiparkinsonmittel und als Antibiotika eingesetzt. Durch Kombination von zwei verschiedenen Wirkstoffen kann die Wirkung optimiert werden. Da Wirkstoffe sich gegenseitig beeinflussen, können die Effekte negativ bzw. positiv sein. Die Untersuchung an pharmazeutischen Wirkstoffen auf ihre physikochemischen Eigenschaften können in weiteren pharmakologischen Untersuchungen Rückschlüsse auf ihren Einfluss im Organismus geben.

10 Untersuchungen am AAA-DDD-Muster

10.1 Berechnung des Energieaufwands einer konformationellen Änderung für eine Komplexbildung

Nach anfänglichen Misserfolgen bei der Herstellung von Co-Komplexen mit dem Strukturmuster AA-DD als Heterodimere untersuchte unsere Gruppe daraufhin die AAA-DDD-Konstellation mit drei H-Brücken.

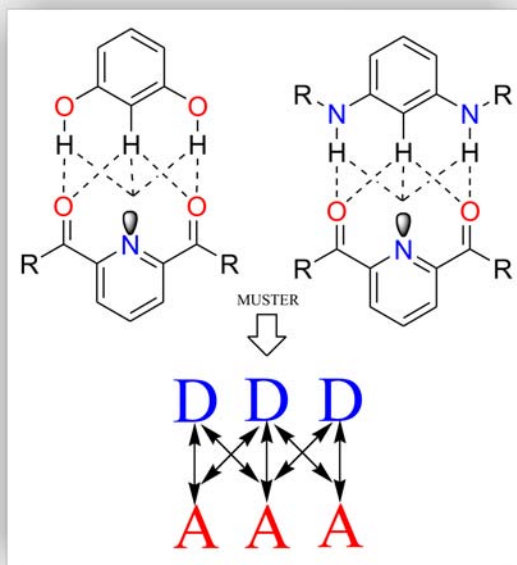


Abbildung 10.1: Das Muster eines dreifach verbrückten Komplexes mit vier sekundären, überkreuzten H-Brücken. Die in der Mitte befindliche H-Brücke ist eine schwache C-H \cdots N-Brücke.

Für dieses Strukturmuster wurden exemplarisch 2,6-Diacetylpyridin und 1,3-Dihydroxybenzol (Resorcinol) ausgewählt und anschließend näher analysiert. 2,6-Diacetylpyridin

ist eine interessante Verbindung, da diese Substanz zwei Rotationsfreiheitsgrade besitzt. Dadurch sollte die Konformationsänderung bei der Komplexbildung genauer analysiert werden. In der CSD ist das Molekül unter dem Refcode BARKAH zu finden. Die beiden Carbonylgruppen sind anti-periplanar zum aromatischen Stickstoffatom ausgerichtet. Um das entsprechende H-Brückenmuster im supramolekularen Komplex anzunehmen, müssen beide Carbonylgruppen jeweils um 180° gedreht werden. Berechnungen mit dem MOMO- und dem Gaussian-Programm liefern folgende Energien:

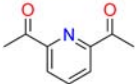
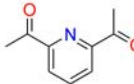
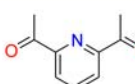
Konformationen von 2,6-Diacetylpyridin			
Berechnete Energien			
MOMO [kJ/mol]	27.3	23.0	0
Gaussian [kJ/mol]	38.8	17.4	0

Tabelle 10.1: Drei mögliche Konformere des 2,6-Diacetylpyridins sind in dieser Tabelle gezeigt. MOMO und Gaussian ordneten die drei Konformere energetisch in der gleichen Reihenfolge. Das Konformer mit den beiden anti-periplanaren (ap) Stellungen der Carbonylsauerstoffatome zum Stickstoffatom ist energetisch am günstigsten.

Die am besten bewertete Konformation in MOMO und Gaussian stimmt mit jener in der Kristallstruktur dieser Verbindung überein. Um eine konformationelle Änderung herbeizuführen, ist eine Energie von mindestens 27.3 kJ/mol nötig. Mit dem Resorcinol als Gegenstück könnten beide Komponenten durch supramolekulare Erkennung den gewünschten Komplex bilden. Der Energiegewinn aus diesem Komplex, der durch H-Brückenbindungen dominiert wird, beträgt schätzungsweise 50 kJ/mol. Die zur Konformationsänderung nötige Energie wird somit überkompensiert. Theoretisch wäre eine Komplexbildung dieser Verbindungen mit dem entsprechenden Muster energetisch begünstigt. Die Energien der MOMO- und Gaussian-Rechnung können nicht direkt miteinander verglichen werden, da erstgenannte die sterische Energie der Verbindung und zweitgenannte die Bildungsenthalpie wiedergibt. In einer schematischen Darstellung (Abb. 10.2) wird dieser Energieaufwand illustriert und näher erläutert.

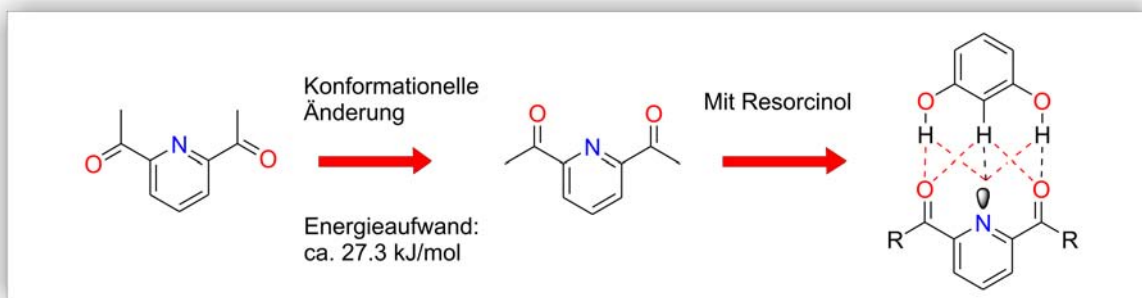


Abbildung 10.2: Energieaufwand, um das gewünschte Komplexmuster zu erhalten

Daraufhin wurden verschiedene Versuchsreihen mit beiden Komponenten in diversen Lösungsmitteln durchgeführt. In einigen Proben sind Kristalle als dünne Plättchen ausgefallen. Die Schwierigkeit für die Strukturbestimmung liegt darin, aus diesen Proben geeignete Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu selektieren. Messungen mit ausgewählten Einkristallen wurden durchgeführt, wobei es sich hauptsächlich um Kristalle von Ausgangsverbindungen handelte. Die Selektion von Komplexen ist schwierig, da in den Proben in der Regel ausschließlich Kristalle in dünnen Plättchenformen vorliegen. In einigen Proben konnten die Co-Kristalle mit Glück und Sorgfalt ausgewählt werden. Die Kristallstruktur des neuen Adduktes zeigte jedoch nicht die gewünschte Form der H-Brückenbindungen. Die Analyse der Kristallstruktur der neuen Verbindung erklärt die plättchenförmige Gestalt (Abb. 10.3).

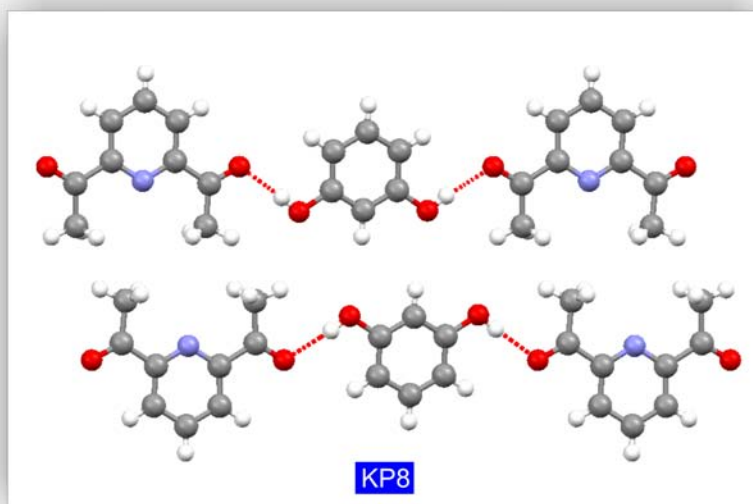


Abbildung 10.3: Blickrichtung entlang der a-Achse; es pflanzt sich eine Kette alternierend aus Resorcinol und 2,6-Diacetylpyridin in Richtung der b-Achse fort, die durch Wasserstoffbrücken stabilisiert werden. Die schwachen C-H...O-Wechselwirkungen werden in dieser Darstellung außer acht gelassen.

In Abb. 10.4 - 10.9 sind Bilder einiger Kristallproben dargestellt. Die Aufreinigungsschritte der Komplexe von der Verunreinigung bis hin zur Präparation des Einkristalls auf einem Glasfaden sind in Abb. 10.4 - 10.7 gezeigt. In den beiden anderen Darstellungen (Abb. 10.8 und 10.9) sind die Kristallformen diverser Verbindungen in nur einer Probe präsentiert. Unter dem Mikroskop können Kristalle mit bestimmtem Habitus ausgewählt und anschließend am Einkristall-Diffraktometer gemessen werden. Eine Versuchsreihe mit den verschiedenen Pyridinderivaten wurde ausgewählt und anschließend für die MOMO-Rechnung genutzt. Die MOMO-Rechnungen lieferten interessante Resultate. Von allen ausgewählten Verbindungen zeigen fast alle Carbonylgruppen eine anti-Stellung zum Stickstoffatom. Nur im Fall des Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylesters sind die Carbonylsauerstoffatome in cis-Stellung zum Stickstoffatom angeordnet. Die Ergebnisse der SUPRA-Rechnung für diese Verbindung enthielten weder den Komplex noch die Konstellation einer Kettenbildung innerhalb der besten dreißig Konformationen. Von den vielen Versuchsreihen sind in der Mehrzahl der experimentellen Versuche nur Einkristalle der Ausgangsverbindungen ausgefallen.

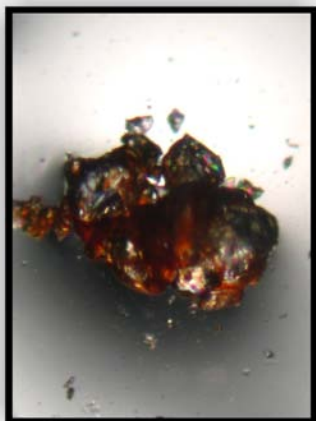


Abbildung 10.4: Die untersuchte Probe zeigt einen aus kleinen Kristallen zusammengesetzten Klumpen. Eine intensive Aufarbeitung der Probe unter dem Mikroskop könnte einen geeigneten Einkristall für die Messung hervorbringen.



Abbildung 10.5: In einigen Proben sind die Kristalle mit einem hellbraunen Schmutzfilm überschichtet. Diese Probe wurde mit Ethanol angesetzt. In anderen Lösungsmitteln, wie z.B. in Ethanol, tritt dieser Schmutzfilm nicht auf.

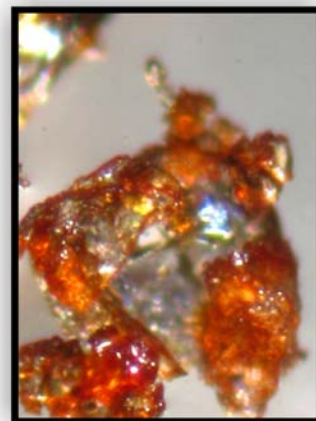


Abbildung 10.6: Die auf dem Kristall haftende Schlierschicht kann beim sorgfältigen Arbeiten unter einem speziellen Inertöl (aus Perfluoropolyether) mit Hilfe einer Rasierklinge oder eines scharfen Gegenstands entfernt werden.

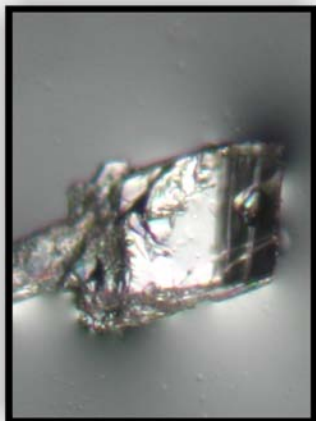


Abbildung 10.7: In seltenen Fällen gelingt es, einen Kristall solcher Qualität auf einem Glasfaden zu montieren. Der Kristall wurde zuvor auf die passende Größe zurechtgeschnitten.

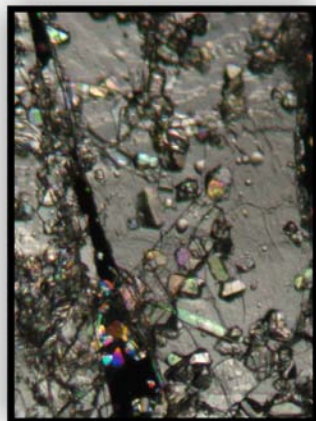


Abbildung 10.8: Die in Ether bzw. in Chloroform angesetzten Versuche führten in den meisten Fällen zu dünnen Plättchen, die aus mehreren, überwachsenen Kristallschichten bestanden.

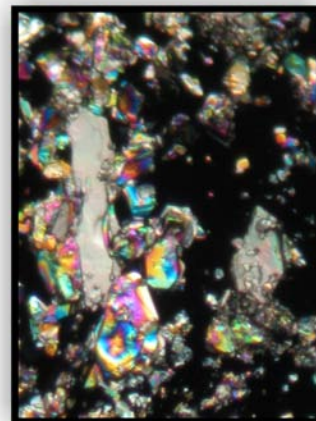


Abbildung 10.9: In einer Probe können verschiedene Kristallverbindungen auftreten. Die verschiedenen Kristallformen können auf unterschiedliche Komponenten hindeuten.

10.2 Vorselektionschritte von Ausgangsverbindungen für die Komplexbildung

Die Untersuchung an Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester liefert uns interessante Konformationen. Im Gegensatz zum 2,6-Diacetylpyridin weist Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester in der Kristallstruktur eine planare Anordnung mit dem gewünschten Muster für die Komplexbildung auf. Im Kristallgerüst sind schwache H-Brückenbindungen wie $\text{C-H}\cdots\text{N}$ und $\text{C-H}\cdots\text{O}$ erkennbar. Die Stabilisierung der Kristallstruktur folgt hauptsächlich durch π - π -Wechselwirkungen aufgrund des Stapelungseffekts. In der MOMO-Rechnung zeigt Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester aufgrund der sterischen Hinderung keine planare Struktur. Die Kristallstruktur dieser Verbindung (Refcode: ADEKOK) weist im Gegensatz zu der MOMO-Rechnung eine ebene Geometrie auf (Abb. 10.10). Die Carbonylsauerstoffatome sind syn-periplanar (sp) zum N-Atom angeordnet. Diese Konformation ist für die Bildung eines Komplexes mit dem AAA-DDD-Muster gut geeignet.

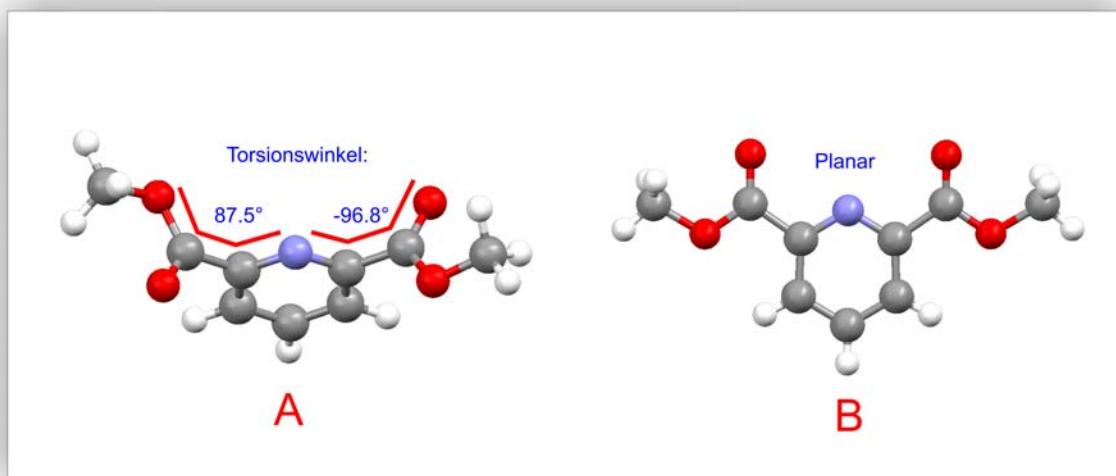


Abbildung 10.10: Beste Konformation des Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylesters in der MOMO-Rechnung (A) und der Kristallstruktur (B).

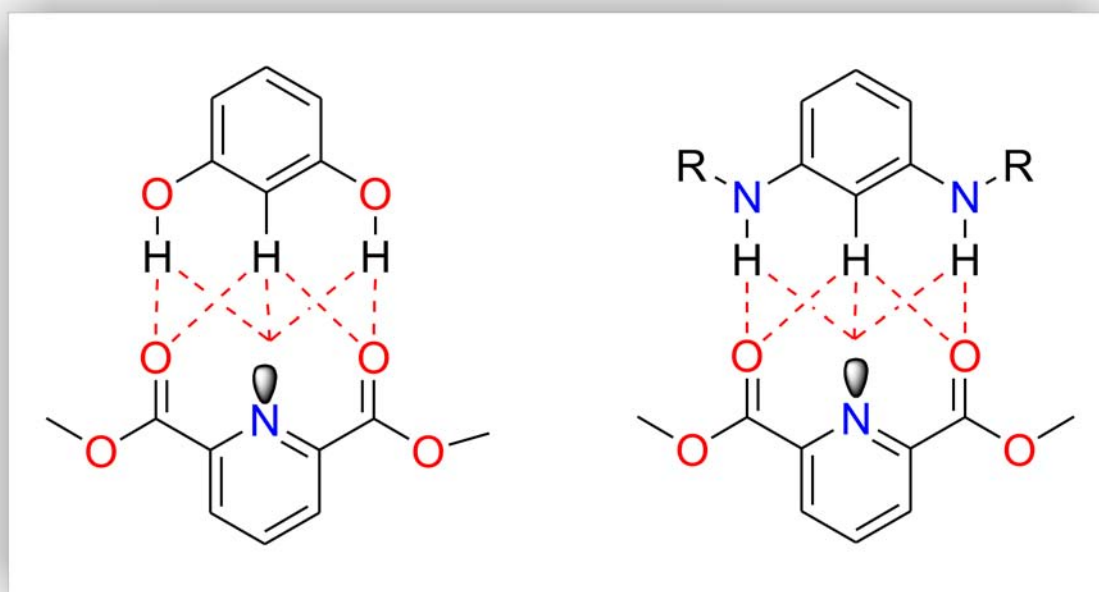


Abbildung 10.11: Mögliche Komplexbildung von Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester mit Resorcinol (rechts) und mit 1,3-Diaminobenzolderivaten (links).

In der SUPRA-Rechnung für den Komplex aus Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester und Resorcinol konnte jedoch keine entsprechende Anordnung nach diesem Muster unter den besten dreißig Konstellationen gefunden werden. Kristallisationsversuche zur Darstellung des gewünschten Komplexes verliefen erfolglos. Es ist nicht auszuschließen, dass

auch die Herstellung eines Komplexes mit einem anderen H-Brückenmuster möglich ist.

10.3 Darstellung sämtlicher Verbindungen mit dem AAA-Muster

Die Pyridinderivate wurden aufgrund ihrer Rotationsfreiheitgrade ausgesucht. Es ist jedoch interessant zu beobachten, wie einfache Veränderungen an so kleinen Molekülen Einfluss auf die Geometrie der Struktur nehmen können. In Abb. 10.12 sind die ausgewählten Verbindungen gelistet. Die Substitution dieser Verbindungen verursacht geringfügige Veränderungen in der Struktur, doch wirkt sich diese Geometrieänderung enorm auf die Co-Kristallisationsprozesse aus. Theoretisch werden die Energien für die nötigen Konformationsänderungen mit der Energie, die bei der Komplexbildung gewonnen wird, verglichen, um mögliche Aussagen über den Co-Kristallisationsverlauf treffen zu können. Sekundärwechselwirkungen in dreifach verbrückten Komplexen mit dem AAA-DDD-Muster sind nach Meinung von Zimmerman *et al.* am stabilsten (basierend auf experimentellen Befunden) [95]. Die von Zimmerman *et al.* untersuchten Akzeptorgruppen sind ausschließlich Stickstoffatome, die mit den entsprechenden Donorgruppen starke H-Brückenbindungen eingehen. Diese Ergebnisse konnte von Mingos *et al.* durch Rechnungen bestätigt werden [96]. Es war jedoch bislang nicht möglich, Co-Kristalle nach diesem Muster herzustellen. In diesen Verbindungen sollen ausschließlich Sauerstoff- und Pyridinstickstoffatome als Akzeptoren fungieren. Mit dem MOMO-Programm können die Energiedifferenzen zwischen den Konformationen der jeweiligen Verbindungen in der Gasphase und den zur Komplexbildung gewünschten Konformationen berechnet werden. Daraus kann der benötigte Energieaufwand für eine Konformationsänderung bei der Komplexbildung ermittelt werden. In den meisten untersuchten Verbindungen fungieren Carbonylsauerstoffatome als H-Brücken-Akzeptoren. In Verbindung **7** werden Ethersauerstoffatome als Akzeptoren eingesetzt, um diese schwachen H-Brücken zu analysieren. Verbindung **5** weist zusätzlich Chloratome als Akzeptoren auf. Die Molekülanordnung mit den zwei Chloratomen auf einer Seite erweist sich als die beste Konformation in der MOMO-Rechnung. Diese Konformation findet sich ebenso in der Kristallstruktur wieder. In vier von sieben untersuchten Ausgangsverbindungen treten die besten Konformationen in den MOMO-Rechnungen auch tatsächlich in den Kristallstrukturen auf. SUPRA-Rechnungen wurden zu jeder aufgeführten Komponente mit den entsprechenden Gegenstücken durchgeführt. Die Resultate zeigten jedoch bei allen Co-Komplexen nicht die gewünschten H-Brückenmuster.

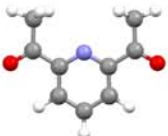







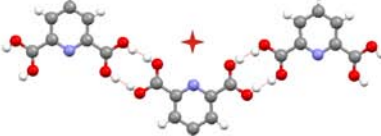



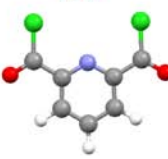
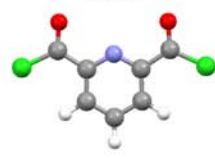
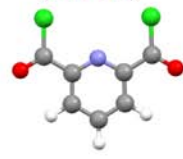


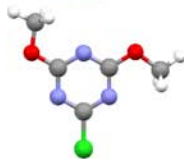
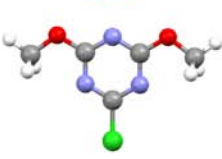
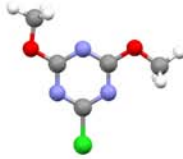
Verbindungen	MOMO-Rechnungen [kJ/mol]: energetisch günstigste Konformation (links) und die gewünschte Konformation zur Komplexbildung (rechts)		Konformation in der Kristallstruktur (REFCODE)
2,6-Diacetylpyridin (1)	 -41.9	 -14.6	 (BARKAH)
Pyridin-2,6-dicarbonsäure- dimethylester (2)	 -12.3	 -4.6	 (ADEKOK)
Pyridin-2,6-dicarbon- säure (3)	 80.6	 97.1	 (AFEBUG)
N,N'-Dimethyl-2,6-dicarbon- säureamid (4)	 5.0	 59.6	 (IGIPUJ)
Pyridin-2,6-dicarbonyl- chlorid (5)	 -52.5	 -2.8	 (XANMEF)
Pyridin-2,6-diacarbonsäure- dimethylamid (6)	 -12.4	 55.3	In der CSD nicht aufgeführt
2-Chloro-4,6-dimethoxy- 1,3,5-triazin (7)	 -29.0	 -27.9	 (EMIJEP)

Abbildung 10.12: Sieben einfache Verbindungen mit dem AAA-Muster wurden ausgesucht. Die Wasserstoffatome zwischen den Carboxylsauerstoffatomen sind in der Verbindung **3** (mit einem roten Kreuz markiert) in der Kristallstruktur jeweils doppelt dargestellt, um die Fehlordnung zu verdeutlichen. Aufgrund der Fehlordnung der Wasserstoffatome an der Carboxylgruppe kann keine eindeutige Aussage über die bevorzugte Konformation getroffen werden.

10.4 Schlussfolgerung

Es ist hervorzuheben, dass die von Zimmerman durchgeführten Experimente auf Stickstoffatomen als H-Akzeptoren basieren, während in dieser Arbeit bevorzugt Sauerstoffatome als H-Akzeptoren eingesetzt wurden. Um eine solche Verbindung herzustellen, wurde für die im Muster mittig vorliegende, klassische H-Brücke durch eine schwächere Wechselwirkung ($\text{C-H}\cdots\text{O}$) ersetzt. Die Synthese dieses supramolekularen Komplexes blieb ohne Erfolg. Es konnte dennoch eine Polymerverbindung hergestellt und anschließend gestützt durch Energieberechnungen gefolgert werden, weshalb der gewünschte Komplex nicht synthetisiert werden konnte.

11 Untersuchungen am AAD-DDA-Muster

Das H-Brückenmuster AAD-DDA ist spätestens seit der Aufklärung der Struktur von DNA-Strängen durch Watson und Crick im Jahr 1953 bekannt. Die 3D-Strukturen von biologischen Verbindungen werden überwiegend von H-Brückenbindungen beeinflusst. Im Jahre 1967 konnten O'Brien *et al.* die Kristallstruktur eines Komplexes aus Guanin- und Cytosinderivat nach dem „Trial and Error“-Verfahren lösen [97]. Es wurde in dieser Arbeit versucht, gezielt kleine Einheiten aus dem Basenpaar Guanin und Cytosin sowie etliche Verbindungen mit ähnlichen H-Brückenanordnungen zu co-kristallisieren. Nur bei optimaler geometrischen Anordnung zwischen den Komponenten ist die Bildung von mehreren H-Brücken möglich. In der *CSD* sind fünf Einträge von Komplexverbindungen dieses Musters gefunden worden (Refcode: BUDWAY10, DIBMEG, DEHHIH, EGMFCY10 und ICYTIN). Guanin kann in verschiedenen möglichen Tautomeren vorliegen. Im DNA-Strang liegt nur eine bevorzugte Form von Guanin vor, während in dem Co-Kristallisationsprozess bzw. in Lösung das Molekül wahrscheinlich auch in andere Formen auftreten könnte. Das Isocytosin ist ein Musterbeispiel dafür. Dieses Molekül kann in Lösung in zwei verschiedenen tautomeren Formen mit dem AAD- und DDA-Muster vorliegen. In fester Form treten beide Formen als supramolekularer Komplex im Verhältnis von 1:1 auf (Abb. 11.1) [98]. Es wäre möglich, das Isocytosin mit Gegenstücken beider Muster (AAD und DDA) zu paaren. Guanin zeigt nicht nur ein H-Brückenmuster (DDA), sondern auch andere Formen von H-Brückenanordnungen (DAD). Es ist schwierig, die gewünschte Konstellation aus drei H-Brücken zu erhalten, da stets Konkurrenz-Wechselwirkungen zwischen den Komponenten in der Reaktionsmischung auftreten könnten. Neben Guanin weisen 6-Aminouracil und Xanthin ähnliche H-Brückenarrangements auf. Aus den Kristallisationsversuchen mit den ausgewählten Verbindungen, vom AAD- bzw. DDA-Muster ausgehend (Abb. 11.2 und 11.3), können verschiedene Wechselwirkungsmuster mit den Gegenstücken ausgebildet werden. Letzten Endes kann nur die Einkristallstruktur eines Co-Komplexes sowohl über die geometri-

schen Anordnungen der Moleküle im Kristallverband als auch über die Stabilität bzw. Bevorzugung eines der Tautomere für die Bildung der Komplexverbindung Auskunft geben. In der Abb. 11.1 ist gezeigt, wie ein einfaches Molekül nur durch Tautomerie zwei unterschiedliche H-Brückenmuster annehmen und in dieser Anordnung untereinander nicht-kovalente Interaktionen eingehen kann. Die Dissoziationsenergie dieser Tripel-Wechselwirkung nach dem AAD-DDA-Muster wurde experimentell von Pranata *et al.* bestimmt und theoretisch von Jorgensen berechnet [99, 100].

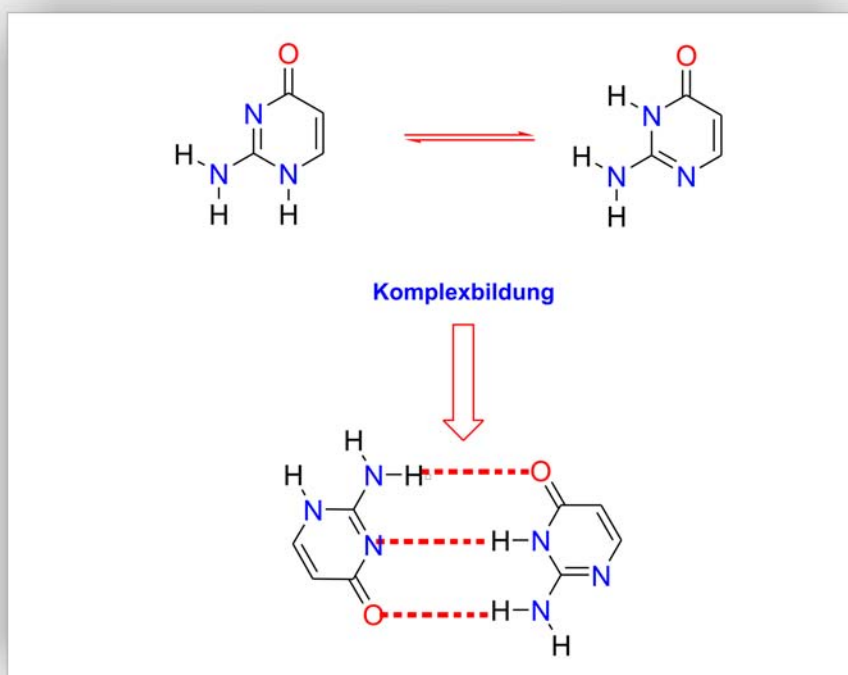


Abbildung 11.1: Tautomerie von Isocytosin führt zu selbstkomplementärer Komplexbildung

Kleine organische Moleküle mit dem DDA-Muster können durch intramolekularen Protonentransfer erzeugt werden, um anschließend mit dem passenden Gegenstück zu cokrystallisieren. Die Wechselwirkungen zwischen Nukleobasen und bioaktiven Molekülen sowie die Entwicklung in diesem Gebiet hat in den vergangenen Jahren an Bedeutung gewonnen [101]. Die Wechselwirkungen zwischen diesen Molekülen basieren hauptsächlich auf nicht-kovalenten Bindungen. Die Herstellung von supramolekularen Polymeren, die durch die Vernetzung von AAD-DDA-H-Brückenbindungen zusammengehalten werden, gelang Yagai *et al.* [102].



Abbildung 11.2: Verbindungen mit AAD-Muster

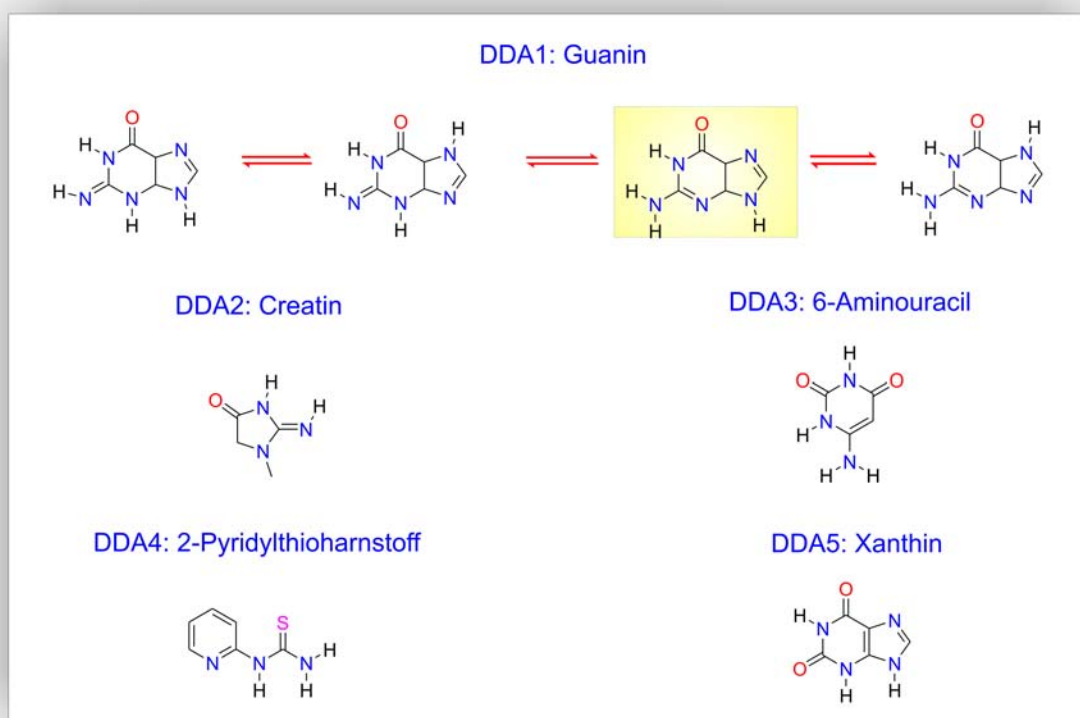


Abbildung 11.3: Verbindungen mit dem DDA-Muster. Guanin kann in unterschiedlichen tautomeren Formen vorliegen. Bei der Basenpaarung im DNA-Doppelstrang zwischen Guanin und Cytosin liegt Guanin in der gelb markierten Form vor.

Es ist im Verlauf der Arbeit nicht gelungen, supramolekulare Komplexe aus dieser Auswahl von Molekülen zu erhalten. Die Schwierigkeit bei der Ausführung dieser Co-Kristallisationansätze ist hauptsächlich der schlechten Löslichkeit der Ausgangsverbindungen geschuldet. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass mit den nativen Nukleobasen bis heute kein Komplex synthetisiert wurde.

12 Untersuchungen am ADA-DAD-Muster

Nach zahlreichen Fehlversuchen und unzureichenden Resultaten unter Verwendung von diversen Molekülen zur Herstellung von Komplexverbindungen mit den H-Brückenmustern wie AA-DD, AAD-DDA und AAA-DDD ist unser Augenmerk nun auf die Untersuchung des ADA-DAD-Musters gerichtet. Die interessantesten Verbindungen für das ADA-Muster stellen Glutarimid-Derivate dar, weil das Strukturfragment sehr häufig in Barbituraten und anderen Wirksubstanzen vertreten ist (Abb. 12.1). Eine Recherche für diese Verbindungsklasse lieferte aber nur wenige Treffer. Ähnliche Versuche haben Migallon *et al.* beschrieben [103].

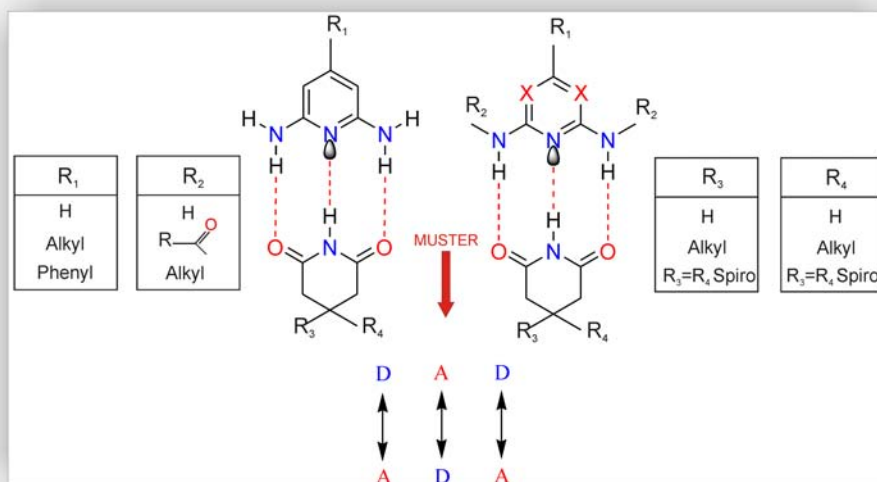


Abbildung 12.1: Das H-Brückenmuster ADA-DAD

Die Diaminopyridin-Komponenten wurden so ausgesucht, dass es möglich ist, die Zahl der Akzeptorgruppen im starren, aromatischen Ring zu erhöhen. Es sollte daraufhin untersucht werden, wie diese zusätzlichen Akzeptoren auf die Ausbildung von H-Brückenbindungen Einfluss nehmen können. Beide Verbindungsklassen werden jeweils in Abb.

12.2 und in Abb. 12.3 aufgezeigt.

12.1 Donor/Akzeptor-Muster in den Ausgangskomponenten

Bei Co-Kristallisationsprozessen kann es dazu kommen, dass die Ausgangsverbindungen selbstkomplementäre Homo-Dimere bilden. Die Edukte werden zuvor untersucht und nach H-Brückenbindungsmuster analysiert. Nur starke H-Brücken wie O–H···O, O–H···N oder N–H···N werden dabei näher in Betracht gezogen. Die verwendeten Chemikalien liegen in fester Form vor; soweit deren Struktur noch nicht bekannt war, konnten aus den Substanzen durch einfaches Umkristallisieren Einkristalle erhalten und mittels RSA untersucht werden.

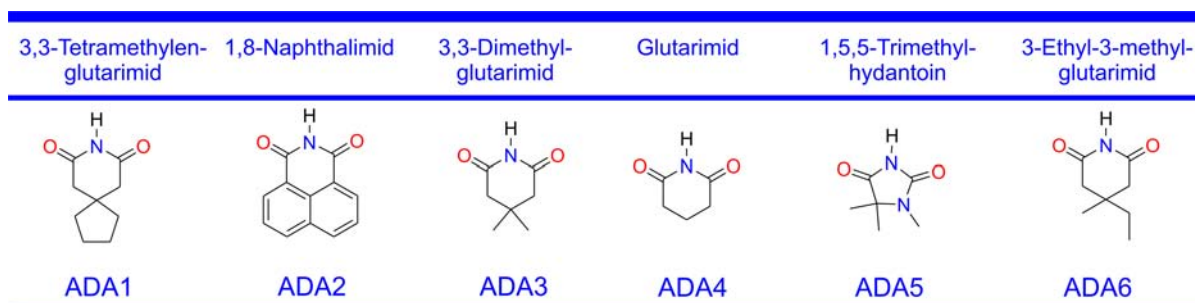


Abbildung 12.2: Ausgangsverbindungen mit dem ADA-Muster

Verbindungen	ADA1	ADA2	ADA3	ADA4	ADA5	ADA6
Schmelzpunkte [°]	155 - 156	299 - 300	144 - 146	155 - 157	161 - 164	126 - 127
Polymer (P), Homo-Dimer (H)	H	H	P	P	H	H

Tabelle 12.1: Homo-Dimer- bzw. Polymerketten-Bildung in Kristallstrukturen der Ausgangsverbindungen (ADA)

Man hofft aus den Informationen über die Schmelzpunkte der Ausgangsverbindungen eine gewisse Tendenz über die Bildung von H-Brückenbindungen herleiten zu können (Tab 12.1). Von den ausgewählten sechs Verbindungen bildet die Verbindung ADA2 Homo-Dimere mit einem AD-DA-Muster, wobei die gestapelten Anordnungen dieser Verbindungen sehr starke π - π -Wechselwirkungen hervorrufen, so dass der Schmelzpunkt

dieser Komponente bei ca. 300°C liegt. Die Komponenten ADA1 und ADA4 weisen sehr ähnliche Schmelzpunkte auf. Die Schmelztemperaturen beider Verbindungen liegen zwischen 155° und 157°, wobei ADA1 als Homo-Dimer und ADA4 als Polymer im Kristall angeordnet ist. Der Schmelzpunkt von ADA6 beträgt 126°-127°; die Verbindung liegt als Homo-Dimer vor. Wegen der starken Abweichung der Schmelztemperaturen der hier aufgeführten Verbindungen kann keine handfeste Aussage über das Korrelationsverhältnis zwischen der Anzahl der H-Brückenbindungen und der Stabilität der Struktur gemacht werden. Neben H-Brückenbindungen spielen Packungseffekte und weitere nicht-kovalente Wechselwirkungen eine bedeutende Rolle, die die hohen Schmelztemperaturen dieser Verbindungen erklären. Über Ausgangsverbindungen mit dem DAD-Muster können aus Datenbanken nur in drei von insgesamt sechs Beispielen entsprechende geometrische Informationen über die H-Brückenanordnungen gefunden werden (Tab. 12.2). Die Kristallstruktur von DAD1 ist als Einzelverbindung noch nicht bekannt. Die Kristallstruktur dieser Verbindung mit dem Einschluss von Wassermolekülen ist unter dem Refcode: DUPYIW in der CSD zu finden. Die Kristallstrukturen von DAD2, DAD5 und DAD6 sind in der CSD noch nicht enthalten.

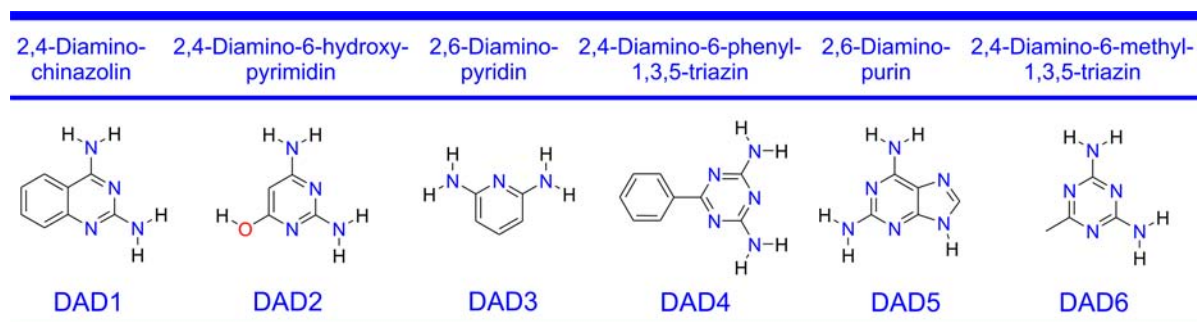


Abbildung 12.3: Ausgangsverbindungen mit dem DAD-Muster

Verbindungen	DAD1	DAD2	DAD3	DAD4	DAD5	DAD6
Schmelzpunkte [°]	254 - 258	285	118 - 121	219 - 221	302	280 - 282
Polymer (P), Homo-Dimer (H) bzw. noch nicht bekannt (U)	H	U	P	H	U	U

Tabelle 12.2: Homo-Dimer- bzw. Polymerketten-Bildung in den Kristallstrukturen der Ausgangsverbindungen (DAD)

Die in Abb. 12.2 und Abb. 12.3 gezeigten Verbindungen wurden in allen möglichen Kombinationen angesetzt. Informationen über die Schmelztemperaturen können bei der Festkörpersynthese eine bedeutende Rolle spielen. Je näher die Schmelzpunkte der Edukte beieinanderliegen, desto besser lassen sich durch die Grinding-Methode Komplexe synthetisieren. Beim Mahlen mit dem Mörser bemerkt man die Unterschiede des Reibungswiderstandes zwischen den reinen Edukten und der Mischung. Der Unterschied im Reibungswiderstand lässt den Experimentator eine Veränderung in der Reaktionsmischung vermuten. Diese Beobachtung lässt sich nicht auf alle Versuche übertragen.

Die selektierten Verbindungen sollen zum einen als Co-Komplexe nach dem ADA-DAD-Muster kristallisieren, zum anderen führen die Zunahme der Donor- sowie Akzeptorgruppen dazu, dass eine stöchiometrische Co-Kristallisation zwischen den Verbindungen ermöglicht wird (Kap. 13).

Verbindungen	ADA1DAD6	ADA3DAD6	ADA4DAD6
Schmelzpunkte [°]	236.8	234.8	245.5

Tabelle 12.3: Die Schmelztemperaturen der Komplexverbindungen liegen zwischen den Schmelztemperaturen der Ausgangsverbindungen (siehe Tabelle 12.1 und Tabelle 12.2)

Die Schmelzpunkte dieser drei Verbindungen liegen alle zwischen den Schmelztemperaturen der jeweiligen Edukte. Mit dieser Information könnte ein Co-Kristallisationsansatz durch die Temperatureinstellung der Reaktionslösung so reguliert werden, dass das gewünschte Produkt unter den möglichen Addukten bevorzugt gebildet wird. In dieser Reaktionsmischung stehen mehrere Kristallisationsabläufe von Addukten in Konkurrenz. Das Ziel für die gewünschte Synthese kann nur erreicht werden, wenn die Sättigungstemperatur des Co-Kristalls in Lösung bekannt ist (dazu müsste man das Phasendiagramm für ein bestimmtes System aufstellen).

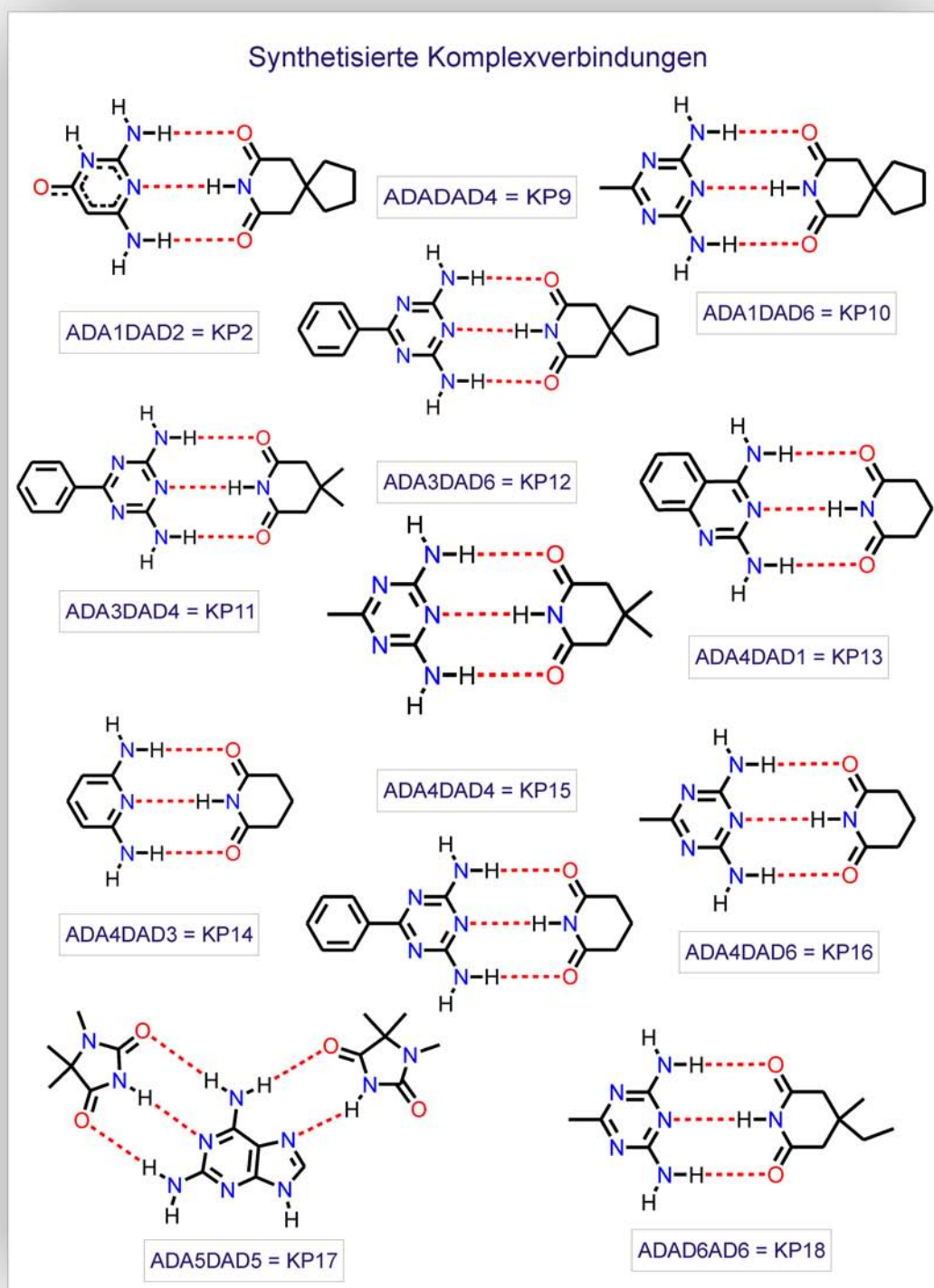


Abbildung 12.4: Alle möglichen Kombinationen zwischen ADA- und DAD-Komponenten wurden angesetzt. Das Ergebnis der erfolgreichen Co-Kristallisationsversuche sind in dieser Abbildung dargestellt.

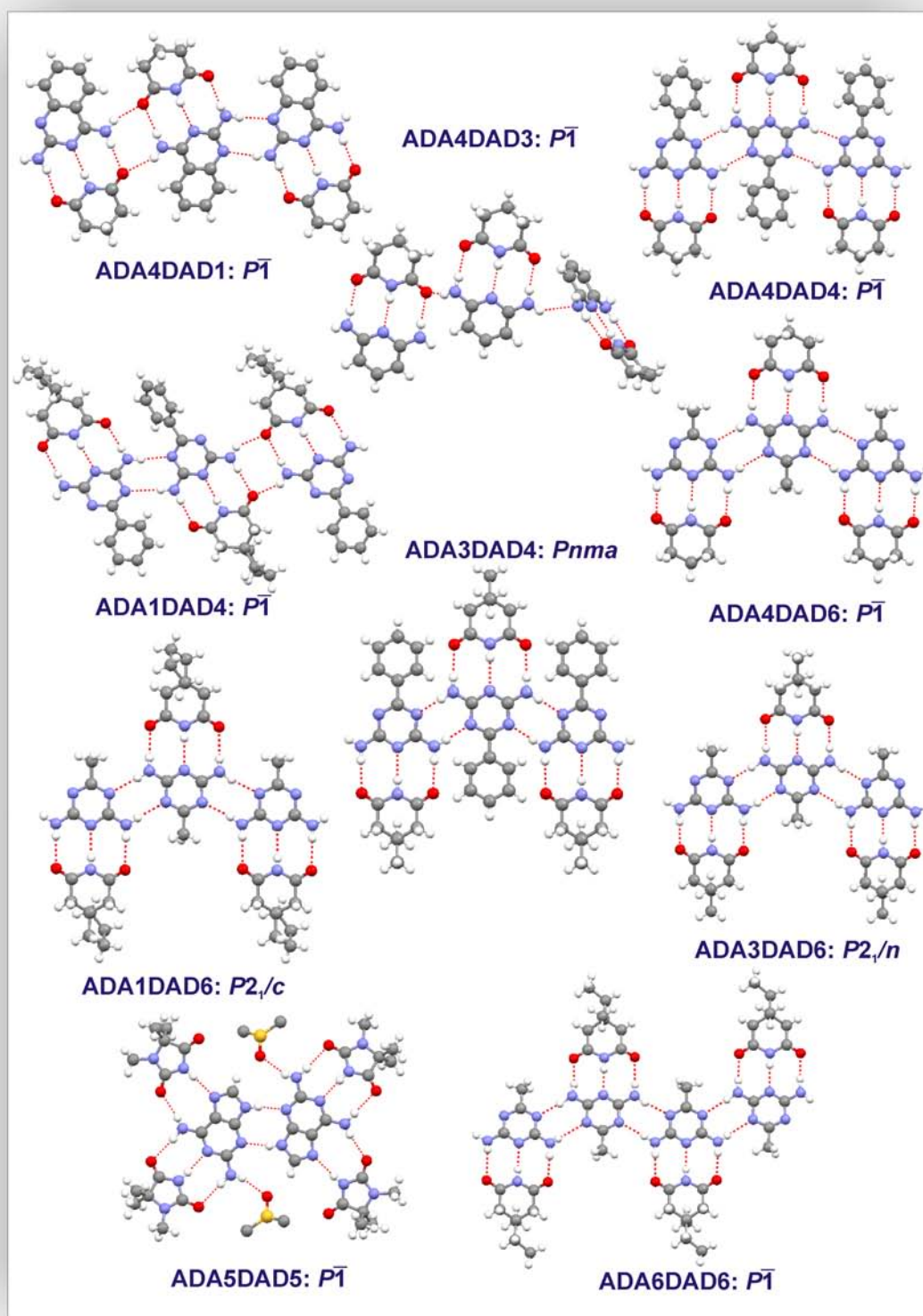


Abbildung 12.5: Kristallausschnitte von fast allen in Abb. 12.4 aufgeführten Verbindungen mit sämtlichen repräsentativen H-Brücken in der Kristallstruktur.

Die Analyse einzelner Verbindungen und die Vergleiche dieser Verbindungen untereinander ergeben sehr aufschlussreiche Erkenntnisse über das H-Brückenbindungsmuster. Es konnte beobachtet werden, wie sich das H-Brückenmuster ändert, nachdem die Anzahl der Stickstoffatome im Pyridinring erhöht wurde. Wie erwartet bildeten sich weitere H-Brücken. Man erkennt dies an den Strukturen in der Abbildung 12.5. Im ADA4DAD3-Komplex ist nur ein Stickstoffatom im Pyridinring vorhanden, folglich konnte nur das entsprechende ADA-DAD-Muster und zusätzliche Wechselwirkungen zwischen den Wasserstoffatomen der beiden Aminogruppen und einem symmetrieäquivalenten N-Atom der Aminogruppe ausgebildet werden. In ADA4DAD1 befinden sich zwei N-Atome in Chinazolin. Das Vorliegen eines weiteren N-Atoms im Pyrimidinfragment erzeugt in der Ebene H-Brückenverknüpfungen zwischen den Chinazolinkomponenten. Die restlichen Komplexe bis auf die ADA5DAD5-Verbindung zeigen in den Komplexen mit Triazinderivaten als Gegenstück die Ausbildung von nicht-kovalenten Bindungen in diversen Mustern. Das ADADAD-Hauptmuster ist dabei in allen Verbindungen wiederzufinden.

12.2 Polymorphieerscheinungen bei Co-Kristallen

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit kommt ein weiteres, interessantes Untersuchungsfeld auf, das von Joel Bernstein schon bearbeitet wurde. Es handelt sich um das Thema „polymorphe Formen“ von Co-Kristallen, wozu Bernstein zur näheren Beschreibung Strukturen aus der Arbeit von Zerkowski *et al.* entnommen hat [104]. Beide polymorphe Strukturen sind in der CSD jeweils unter JICTUK01 und JICTUK10 zu finden. Das Besondere an diesen Strukturen ist, dass sie dieselben H-Brücken zwischen den Komponenten im Komplex aufweisen. Die Konstellationen der Phenylreste im Kristall (siehe Abb. 12.6 und Abb. 12.7) sind jedoch verschieden. Vergleicht man die beiden polymorphen Formen miteinander, so ist der Unterschied der Orientierung der Bromophenylsubstituenten entlang des H-Brückennetzwerks in der Kristallstruktur zu erkennen. Parallel zu dieser Arbeit hat eine Gruppe aus Spanien eine Verbindung synthetisiert, die zu der Verbindung ADA4DAD4 polymorph ist (Migallon *et al.* [103]). Das H-Brückenmuster in beiden Verbindungen unterscheidet sich in der dreidimensionalen Ausrichtung voneinander, während die H-Brückenwechselwirkungen zwischen den Komponenten in den von Bernstein beschriebenen Polymorphen identische Muster vorweisen. Diese Art von Erscheinung ist unter dem Begriff „konformationelle Polymorphie“ bekannt. Polymorphie von pharmazeutischen Co-Kristallen tritt auch auf, wobei die H-Brückenkonstellation zwischen den Komponenten durch Lösungsmittelleffekte variieren [106].

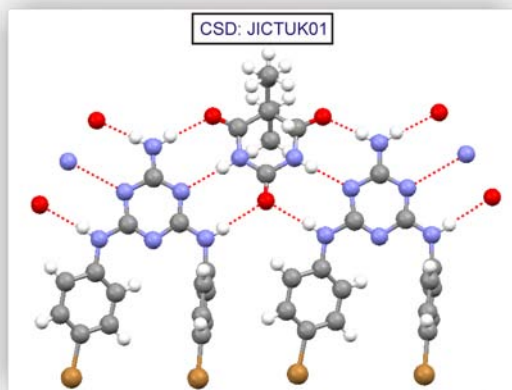


Abbildung 12.6: Form I vom polymorphen Co-Kristall aus N,N'-Bis-(4-bromophenyl)-melamin und 5,5-Diethylbarbitursäure

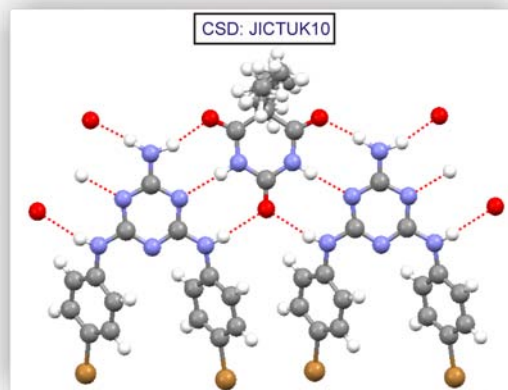


Abbildung 12.7: Form II vom polymorphen Co-Kristall aus N,N'-Bis-(4-bromophenyl)-melamin und 5,5-Diethylbarbitursäure

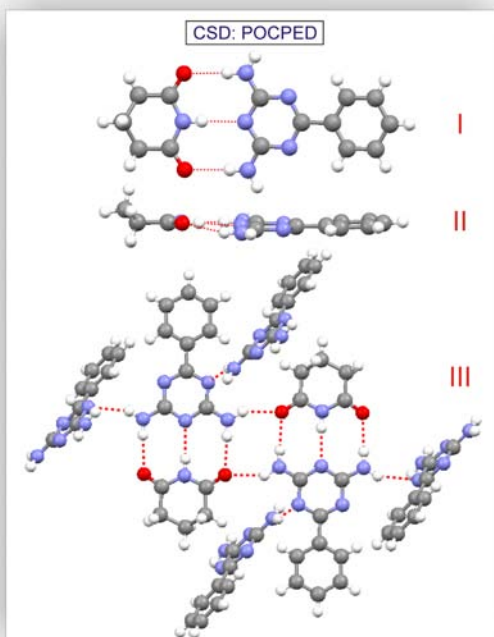


Abbildung 12.8: I) erster polymorpher Co-Kristall aus Glutarimid und 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazin mit dem ADADAD-Muster; II) eine ebene Anordnung beider Komponenten im Komplex; III) die Triazinfragmente bilden eine Kette aus, die sich jeweils in der zweidimensionalen Ausrichtung mit nur mit einer H-Brückenbindung in einer treppenähnlichen Form fortpflanzen.

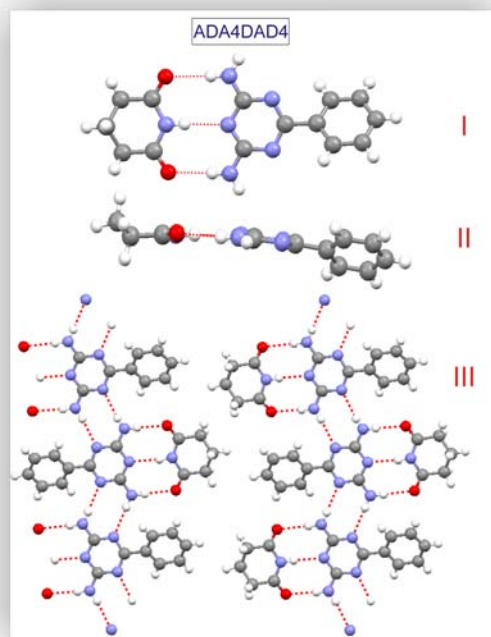


Abbildung 12.9: I) zweiter polymorpher Co-Kristall aus Glutarimid und 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazin; II) im Vergleich zum ersten Polymorph ist der Phenylrest ca. 30° aus der Ebene gedreht; III) ein 2D-Netzwerk aus H-Brücken in der Kristallstruktur; die Triazinfragmente bilden ein stabiles H-Brückengeflecht aus jeweils zwei nicht-kovalenten Bindungen aus.

12.3 Moleküle mit Torsionsfreiheitsgraden

Anders als bei den relativ starren Verbindungen im letzten Abschnitt verliefen die Kristallisationsversuche mit Molekülen, die Torsionsfreiheitsgrade besitzen (weiterhin ADA-DAD-Muster), nicht erfolgreich. Abhilfe brachten Versuche, bei denen lediglich eine der eingesetzten Verbindungen Torsionsfreiheitsgrade aufweist. Bei dieser Untersuchung geht es darum, die Konformationsänderung der Ausgangsverbindungen sowohl vor als auch nach der Komplexbildung zu analysieren. Die Struktur der Ausgangsverbindung kann in einer anderen Konformation vorliegen als die Struktur in einem Komplex. Diese Moleküle sind auf Grund von supramolekularer Erkennung in der Lage, die energetisch günstigste Konformation aufzugeben, um im Komplex nicht-kovalente Wechselwirkungen einzugehen und folglich einen Gesamtenergiegewinn zu erzielen. Als starre Komponente werden wiederum 2,6-Diaminopyridinderivate eingesetzt. Die Gegenstücke stellen Verbindungen wie Chelidamsäure (*ADA1R2*), Chelidamsäurediester (*ADA3R2*) und Dimethyl-3,4-dihydroxypyrrol-2,5-dicarboxylat dar.

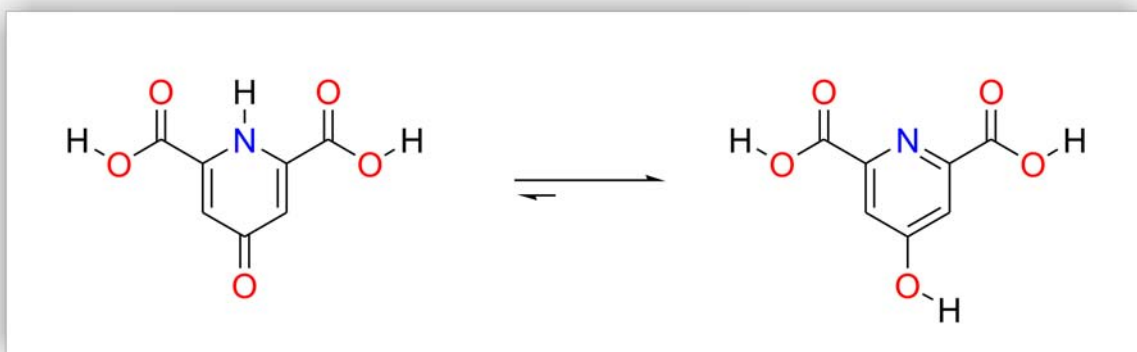


Abbildung 12.10: Chelidamsäure kann in zwei tautomeren Formen (*ADA1R2*) vorliegen. Das Tautomer mit der ausgeprägten Pyridinform wird durch den aromatischen Ring energetisch bevorzugt und kommt in der Kristallstruktur bevorzugt in dieser Form vor. Bei der Komplexbildung könnte jedoch die andere tautomere Form in Erscheinung treten.

Die Chelidamsäure wurde mit verschiedenen Gegenständen eingesetzt. Von den diversen Ansätzen konnte nur ein einziger Kristall in der Probe aus Chelidamsäure und 2,6-Diaminopyridin röntgenographisch untersucht werden. Das Ergebnis der Strukturbestimmung führte nicht zu dem Komplex mit dem gewünschten H-Brückenmuster. Die Verbindung kristallisierte in der Raumgruppe $Pca2_1$ mit vier Molekülen aus jeweils zwei protonierten 2,6-Diaminopyridin- und zwei volldeprotonierten Chelidamsäure-Molekülen vor. In Chelidamsäure selbst hat ein intramolekularer Protonentransfer stattgefunden. Die Struktur von Chelidamsäure-Monohydrat wurde von Annegret K. Hall *et al.* schon

im Jahr 2000 bestimmt [105]. Diese Struktur von Chelidamsäure liegt auch in Form eines Zwitterions vor. Die Bildung von Co-Kristallen mit Einwirkung von Zwitterionen ist bis dato nur selten untersucht worden und wird sicherlich in naher Zukunft ein interessantes Thema von Forschungsarbeiten sein.

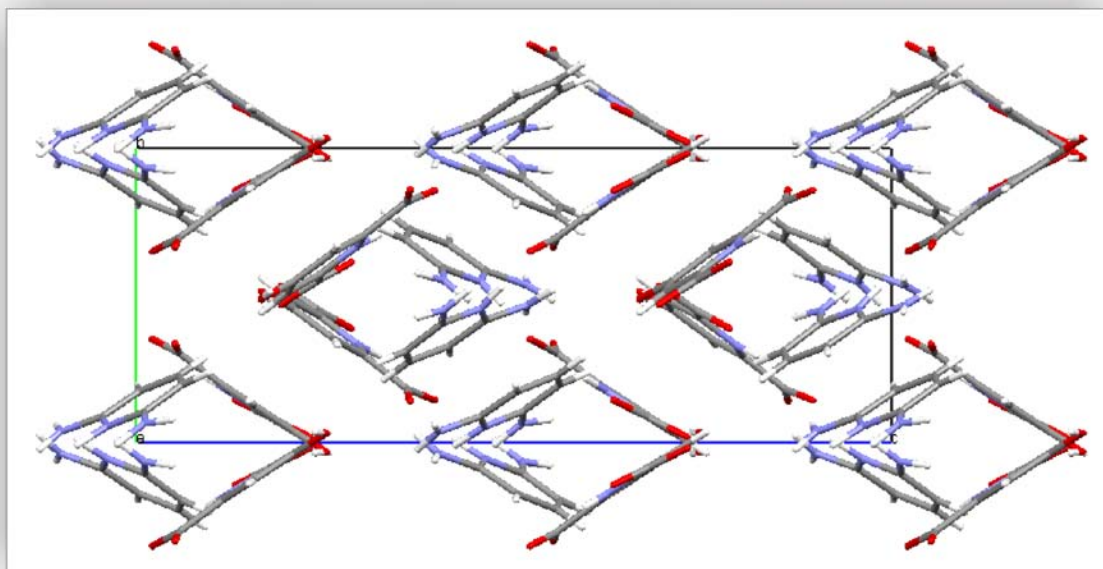


Abbildung 12.11: Kristallpackung der Komplexverbindung aus Chelidamsäure und 2,6-Diaminopyridin entlang der a-Achse betrachtet. Die Anordnung aus dieser Perspektive illustriert ein rauteartiges Arrangement der Moleküle in der Kristallpackung.

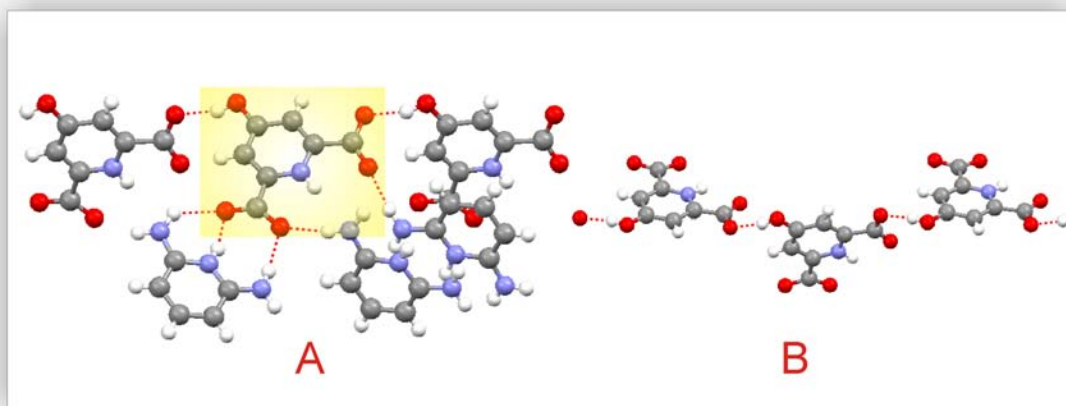


Abbildung 12.12: Im Kristallausschnitt A sind sämtliche H-Brückenbindungen von der anionischen ADA1R2-Verbindung in Blickrichtung der b-Achse gezeigt (in gelb markiert). Insgesamt bildet das Anion sieben H-Brückenbindungen mit den Molekülen in seiner näheren Umgebung. In Ansicht B pflanzt sich senkrecht zur c-Achse eine Kette aus diesen Anionen fort, dabei bilden sich alternierend H-Brücken zwischen den Hydroxy-Wasserstoffatomen mit den Carboxylat-Sauerstoffatomen.

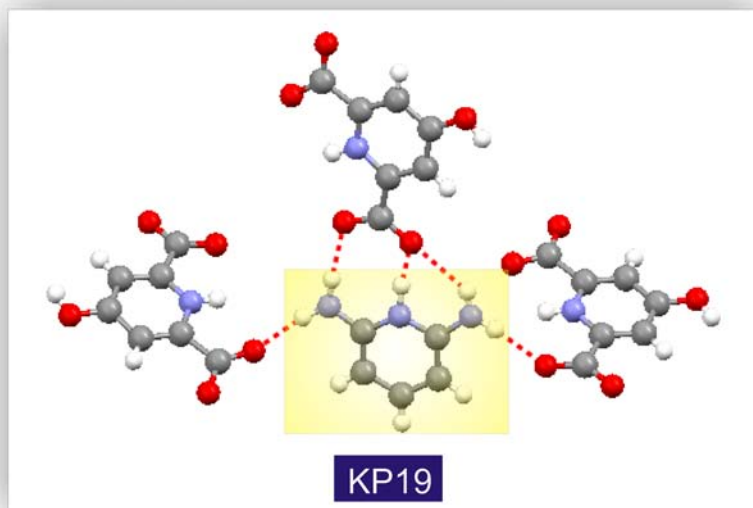


Abbildung 12.13: In diesem Kristallausschnitt werden alle repräsentativen nicht-kovalenten Bindungen zwischen den protonierten DAD2-Komponenten und ihren in der Nähe befindlichen Nachbarmolekülen gezeigt.

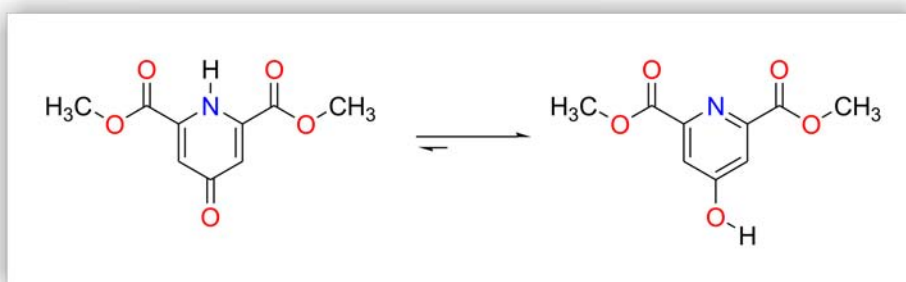


Abbildung 12.14: Chelidamsäurediester (ADA3R2) im thermodynamischen Gleichgewicht

Eine MOMO-Rechnung für das in Abb. 12.14 auf der rechten Seite liegende Tautomer wurde durchgeführt. Die beste Konformation dieser Ausgangsverbindung in der MOMO-Rechnung weist nicht die Anordnung mit dem entsprechenden Muster für die Komplexbildung auf. Die beiden Carbonylgruppen sind jeweils um die 90° in die entgegengesetzte Richtung aus der Pyridinebene herausgedreht. Die Hydroxygruppe ist dabei coplanar zum aromatischen Ring angeordnet. Chelidamsäure sollte als Vorprodukt für die weiteren Co-Kristallisationsversuche mit den passenden Gegenstücken dienen. Die Einkristallstrukturanalyse von Chelidamsäure selbst sowie die Analyse dieser Verbindung mit Lösungsmiteileinschlüssen wurden von Maya Tutughamiarso in ihrer Diplomarbeit beschrieben [107]. Untersuchungen von Komplexen mit anspruchsvolleren Freiheitsgraden

bzw. von Komplexen mit mehr als drei H-Brücken wurden von verschiedenen Gruppen durchgeführt [108–112].

12.4 Erzwungene Konformationsänderungen durch intramolekulare nicht-kovalente Bindungen

Bei 3,4-Dihydroxypyrrol-2,5-dicarbonsäuredimethylester wurden Hydroxygruppen eingesetzt, um die bevorzugte Konformation mit Hilfe von intramolekularen H-Brückenbindungen zu erzwingen. Die Geometrien zur Ausbildung von Komplexen können durch solche intramolekularen Wechselwirkungen vorgeformt werden. Es ist bislang jedoch noch nicht gelungen, Komplexe zwischen 3,4-Dihydroxypyrrol-2,5-dicarbonsäuredimethylester und verschiedenen Pyridinderivaten mit dem gewünschten H-Brückenmuster herzustellen. Die Kristallstruktur dieser Ausgangsverbindung konnte bestimmt werden [107]. Die Konformation des 3,4-Dihydroxypyrrol-2,5-dicarbonsäuredimethylesters ist der Struktur in Abb. 12.15 **B** vergleichbar.

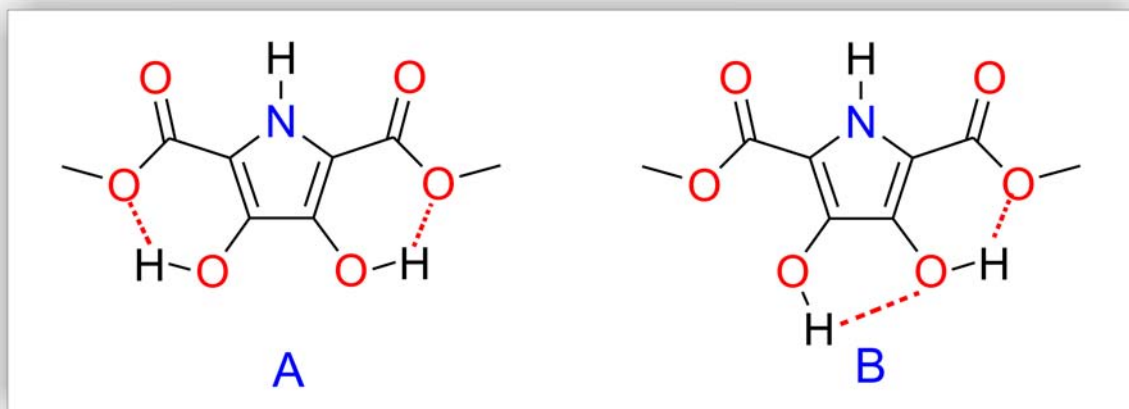


Abbildung 12.15: 3,4-Dihydroxypyrrol-2,5-dicarbonsäuredimethylester (ADA2R2) mit intramolekularen H-Brückenbindungen

In Abb. 12.15 **A** ist die energetisch beste Konformation in der MOMO-Rechnung gezeigt. Die Wasserstoffatome der Hydroxygruppe bilden H-Brücken zu den Sauerstoffatomen des Esters und zwingen dadurch das Molekül zur gewünschten Geometrie. Im Kristall wird ein anderes intramolekulares H-Brückenmuster aufgebaut (Abb. 12.15 **B**). Die Konstellation mit dem gewünschten H-Brückenmuster ist in der Kristallstruktur realisiert. Während das Wasserstoffatom der einen Hydroxygruppe mit dem Sauerstoffatom

des Esters intramolekular agiert, geht das Wasserstoffatom der zweiten Hydroxygruppe mit dem benachbarten Hydroxysauerstoffatom eine H-Brückenbindung ein. Anhand dieses Beispiels werden Eindrücke und Vorgehensweise dieser Untersuchung aufgezeigt. Durch Planung intramolekularer H-Brücken können bestimmte Konformationen für die Bildung supramolekularer Komplexe vorgeformt werden. Der gesamte Vorgang unterliegt im Großen und Ganzen dem Konzept des rationalen Designs. Für das ADA-DAD-Muster wurden im Verlauf der Arbeit etliche Verbindungen ausgesucht und mit Hilfe des MOMO-Programms die Konformationen des Moleküls berechnet. In diesem Abschnitt wurden ein paar Stellvertreter herausgegriffen, um anhand dieser Beispiele die Gründe für die in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen zu verdeutlichen. Es wurden verschiedene Wege gezeigt, um für die Komplexbildung günstige Konformationen zu stabilisieren.

13 Stöchiometrische Synthese von kleinen organischen Co-Kristallen

In der Arbeit konnten bislang supramolekulare Komplexe mit einem bestimmten H-Brückenmuster hergestellt werden. Der nächste Schritt dieser Untersuchung befasst sich damit, kleine organische Komplexe in stöchiometrischen Molverhältnissen herzustellen. Verbindungen mit dem passenden Muster wurden ausgesucht und zur Kristallisation angesetzt. Bei der Synthese der Komplexe im Verhältnis von 1:2 und 1:3 sind keine Vorproben auf mögliche H-Brückenwechselwirkungen durchgeführt worden. Die Auswahl zur Synthese solcher Komplexe erfolgte lediglich durch vorherige Abmessungen der H-Brückendistanzen zwischen den Protagonisten am Modell eines denkbaren Komplexes. Die Synthese von 1:1-, 1:2- und 1:3-Komplexen wurde zuvor von anderen Arbeitsgruppen, wie z. B. von Meijer *et al.*, mit Melamin und Glutarimidderivaten vorgenommen [113–116]. Die stöchiometrische Synthese konnte von Meijer erfolgreich durchgeführt werden, indem sterische Hinderungen zur Abschirmung der Carbonylgruppen von Glutarimidderivaten eingeführt wurden. Einige der vorgetellten Komplexe sind zufällig und nicht bei der systematischen Synthese entstanden.

13.1 1:1-Komplex

Das Beispiel eines erfolgreich hergestellten 1:1-Komplexes wird am Beispiel des 2,6-Diaminopyridin-Glutarimid-Komplexes (ADA4DAD3, Abb. 13.1) demonstriert. Die Verbindung kristallisiert in der Raumgruppe $P\bar{1}$ mit zwei Komplexen in der asymmetrischen Einheit. Die Geometrie der beiden Komplexe in der asymmetrischen Einheit unterscheidet sich nur geringfügig voneinander und wird in der Abb. 13.2 verdeutlicht. Dabei werden zum Vergleich fünf in einer Ebene befindliche Atome des Glutarimids als Fragment für die Überlagerung der beiden in der Elementarzelle unabhängigen Komplexe

herangezogen. Die durch fünf Atome des Glutarimids definierte Ebene ist mit Hilfe der in grün dargestellten Hilfslinien angegeben. In dieser Darstellung ist klar zu sehen, dass sich ein 2,6-Diaminopyridinmolekül oberhalb und das andere unterhalb der definierten Ebene befindet. Legt man zusätzliche Ebenen durch die Pyridinringe, so betragen die eingeschlossenen Winkel zwischen der Glutarimidebene und der Pyridinebene einmal 9.6° und einmal 9.1° . Die Anordnung des einen Komplexes in der asymmetrischen Einheit ist nicht ideal in einer Ebene ausgerichtet, sondern leicht verdreht.

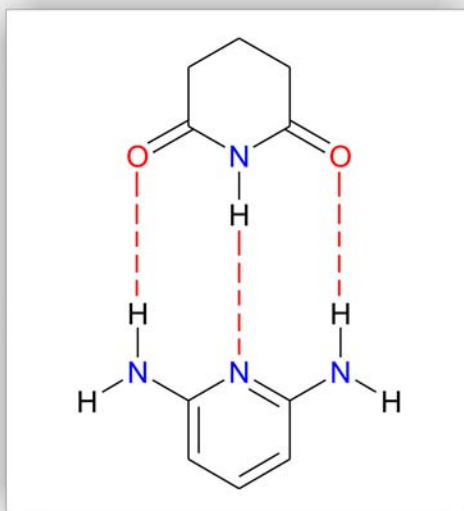


Abbildung 13.1: 1:1-Komplex zwischen 2,6-Diaminopyridin und Glutarimid (ADA4DAD3)

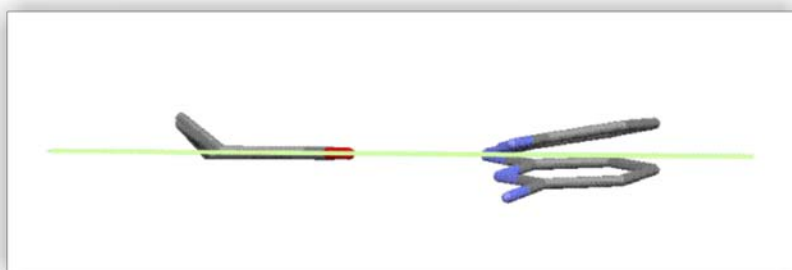


Abbildung 13.2: Die Überlagerung der symmetrieunabhängigen Komplexe in der asymmetrischen Einheit (Glutarimidmolekül als Überlagerungsfragment)

Die Ebene ist durch fünf Atome im Glutarimidmolekül definiert (grün dargestellt). Der Sechsring des Glutarimidmoleküls besitzt die Form eines Briefumschlags. Die An-

ordnungen der Komplexe in der asymmetrischen Einheit sind aufgrund der Konstellation des 2,6-Diaminopyridins zum Glutarimid verschieden. Die Kristallstruktur des 1:1-Komplexes zeigt das erwartete ADA-DAD-Muster. Eines der Wasserstoffatome der Aminogruppe geht eine nicht-kovalente Bindung mit dem Sauerstoffatom eines weiteren Glutarimidmoleküls ein, während das am selben Stickstoffatom verknüpfte Wasserstoffatom aufgrund sterischer Abschirmung keine klassische intermolekulare H-Brückenbindung ausbilden kann (Abb. 13.3). Eine zusätzliche H-Brücke tritt zwischen einem freien Elektronenpaar des Aminostickstoffatoms und einem symmetrieäquivalenten Aminowasserstoffatom auf. Der $\text{N-H}\cdots\text{N}$ -Winkel beträgt dabei 141.5° .

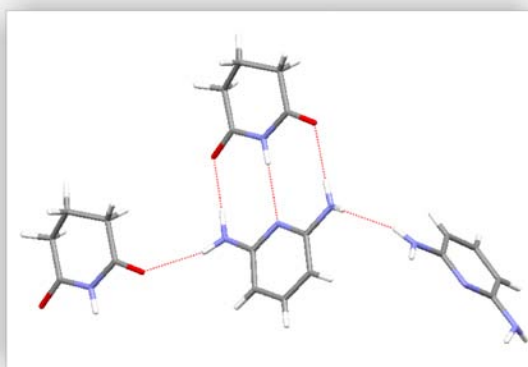


Abbildung 13.3: Sämtliche H-Brückenbindungen zwischen dem 2,6-Diaminopyridin (in der Mitte angeordnet) und den Nachbarmolekülen.

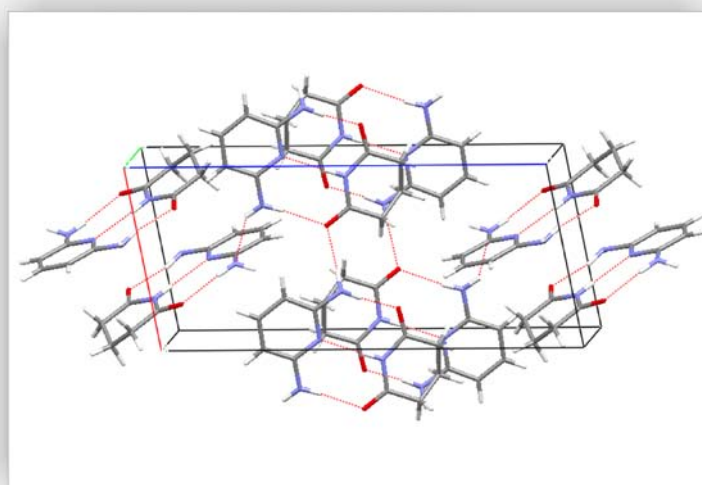


Abbildung 13.4: Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP14; die Perspektive ist leicht geneigt zur b-Achse. Die H-Brückenbindungen sind durch rot gestrichelte Linien illustriert.

In diesem Experiment konnten wir gezielt den Komplex mit dem gewünschten H-Brückenmuster synthetisieren. Die Stabilisierung des gesamten Komplexes erfolgt überwiegend durch zusätzliche nicht-kovalente Bindungen auf der Basis von H-Brücken. Einen nicht minder wichtigen Beitrag zur Stabilisierung der Kristallstruktur trägt die π - π -Wechselwirkung bei. Es wurden in dieser Arbeit noch etliche 1:1-Komplexe hergestellt, die im Kap. 12 behandelt wurden. Eines der Highlights aus diesem Forschungsgebiet wurde 2008 von Yagai *et al.* veröffentlicht [117]. In diesem Artikel ist ein dreidimensionales, rosetten-förmiges Konstrukt gezeigt, welches auf der Grundlage eines 1:1-Komplexes aus Cyanursäure- und Melaminderivaten aufgebaut ist.

13.2 1:2-Komplexe mit Einbau von DMSO

Zur Darstellung der 1:2-Komplexe wird das Muster der Ausgangsverbindungen der 1:1-Komplexe modifiziert bzw. andere Verbindungen mit dem passenden Muster ausgesucht, die zusätzliche Donor- bzw. Akzeptorgruppen besitzen. In Abb. 13.5 sind zwei Beispiele von möglichen 1:2-Komplexen gezeigt. Der auf der linken Seite befindliche Komplex konnte nicht hergestellt werden. Das 2,4-Diamino-6-hydroxypyridin konnte wegen Tautomerisierung nicht das gewünschte Muster und folglich keine Komplexe dieser Art ausbilden. Der auf der rechten Seite dargestellte 1:2-Komplex konnte auch nicht synthetisiert werden. Ein 1:2-Komplex aus 1,5,5-Trimethylhydantoin und 2,6-Diaminopurin konnte unter Ausbildung eines anderen H-Brückenmuster mit Lösungsmiteinschluss hergestellt werden.

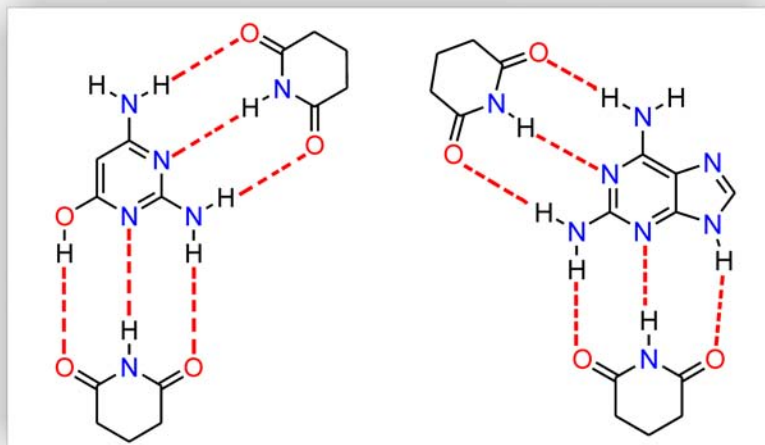


Abbildung 13.5: Darstellungen von möglichen 1:2-Komplexen mit entsprechenden H-Brückenmustern

Vor der Co-Kristallisation wurden intramolekulare Distanzmessungen zwischen einzelnen Donor- und Akzeptorgruppen ausgeführt. In Abbildung 13.6 ist illustriert, dass die meisten Abstände zwischen den funktionellen Gruppen gut zueinander passen. Der einzige nicht recht ins Bild passende Abstand ist zwischen den Stickstoffatomen N3 und N9 (in Abb. 13.6 gelb markiert) im Purin zu finden. Die Entfernung beträgt 2.40 Å. Der ideale Abstand für eine gute Wechselwirkung beträgt ca. 2.30 Å. Die Abweichung der Entfernung für eine ideale Andockung zwischen den Komponenten divergiert um ca. 0.1 Å. Diese geringe Abweichung kann dazu führen, dass dieses H-Brückenmuster in der Kristallstruktur nicht ausgebildet wird.

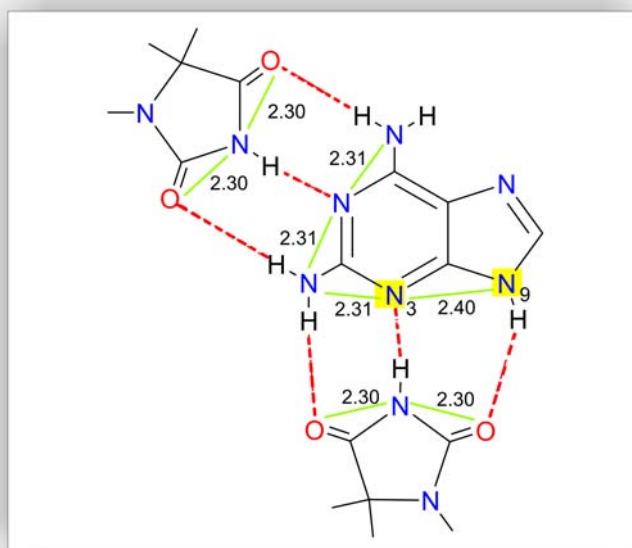


Abbildung 13.6: Mögliche Anordnung von zwei 1,5,5-Trimethylhydantoin-Molekülen an einem 2,6-Diaminopurin nach Abmessung der Entfernung.

Die Untersuchung des erhaltenen Kristalls aus der Probe von 1,5,5-Trimethylhydantoin und 2,6-Diaminopurin in DMSO liefert interessante Ergebnisse über die H-Brückenmuster in der Kristallstruktur. Das Lösungsmittelmolekül ist gegen unsere Erwartung im Kristall eingebaut. Ein anderes AD-DA-Muster hat sich anstelle der von uns gewünschten ADA-DAD-Konstellation gebildet. Die Bildung von drei H-Brücken in Nukleosiden aus 2,6-Diaminopurin und Uracil ist bekannt. Das Sauerstoffatom des Dimethylsulfoxids bildet zusammen mit einem Wasserstoffatom einer Aminogruppe und einem am Fünfring des Purins befindlichen Wasserstoffatom zwei nicht-kovalente Bindungen aus (Abb. 13.7).

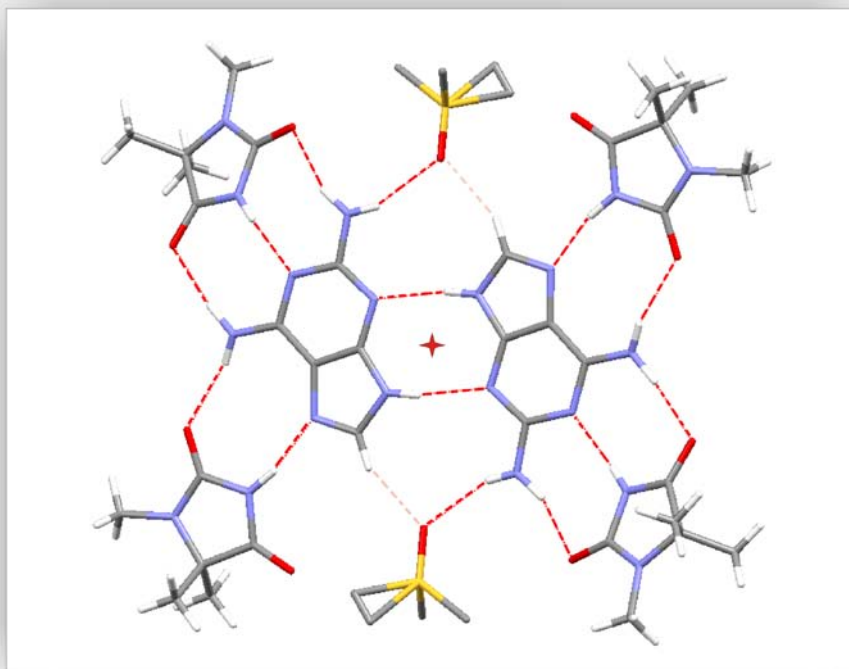


Abbildung 13.7: Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP17; Blickrichtung parallel zur a-Achse.

Das Inversionszentrum ist mit einem roten Kreuz markiert; ein fehlgeordnetes DMSO-Molekül ist in dem Komplex eingebaut. Das H-Brückenmuster mit der passenden Geometrie zwischen dem 1,5,5-Trimethylhydantoin und der Aminogruppen des Purins hat sich im Kristall ausgebildet. Das zweite ADA-DAD-Muster konnte nicht geformt werden, dafür kam es zwischen einem zweiten 1,5,5-Trimethylhydantoin und dem 2,6-Diaminopurin zur Ausbildung eines AD-DA-Musters (vgl. Abb. 13.6). Das 2,6-Diaminopurin bildet mit seinem symmetrieäquivalenten Molekül zwei H-Brücken aus. In dieser Darstellung ist die kleinste komplette Einheit nicht-kovalenter Bindungen repräsentiert.

13.3 1:3-Komplexe

Die stöchiometrische Synthese von nicht-kovalenten 1:3-Komplexen zwischen Melamin und Glutarimidderivaten wurde in mehreren Artikeln beschrieben. In Abb. 13.8 sind zwei Beispiele gezeigt. In dem einen Beispiel von Ranganathan *et al* [118], ist es gelungen, einen Komplex aus Cyanursäure und 2,6-Diaminopyridin im Verhältnis von 1:3 herzustellen. Das umgekehrte Beispiel aus Melamin und drei Glutarimidmoleküle konnte bis dato noch nicht synthetisiert werden. In der Arbeit von E. W. Meijer konnte sowohl ein

Komplex aus Melamin und Glutarimid im Verhältnis von 1:2 als auch ein 1:3-Komplex aus Melamin und 1-*N*-Propylthymin synthetisiert werden.

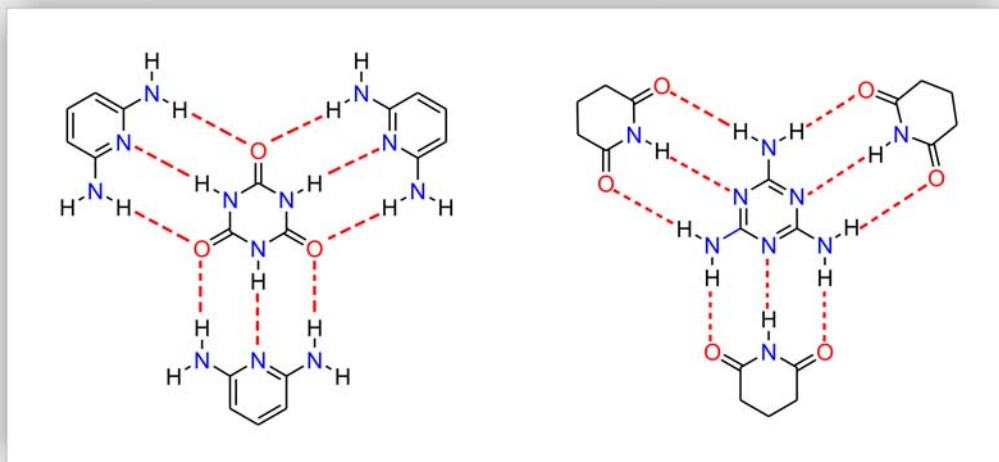


Abbildung 13.8: Darstellung von zwei 1:3-Komplexen zwischen Cyanursäure und 2,6-Diaminopyridin (links) bzw. zwischen Melamin und Glutarimid (rechts).

Der Komplex zwischen Melamin und 3,3-Tetramethylglutarimid (ADA1) im Verhältnis von 1:3 ist zufällig erhalten worden. Dieser Komplex ist in einer Reaktionsmischung aus 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazin (DAD4) und 3,3-Tetramethylglutarimid (ADA1) in DMF auskristallisiert. Diese Zufälligkeit beruht darauf, dass die DAD4-Komponente mit einer geringen Menge an Melamin verunreinigt war. Der Nachweis von Melamin konnte mit Hilfe des Massenspektrums (ESI) erbracht werden. In einer anderen Reaktionsmischung mit THF ist das gewünschte Produkt aus ADA1 und DAD4 auskristallisiert. Das Besondere am DAD4 ist, dass diese Verbindung zusätzliche Akzeptorgruppen am Aromaten enthält. Es sollte dabei untersucht werden, wie diese zusätzlichen Heteroatome Einfluss auf die Ausbildung der H-Brücken nehmen. In diesem Komplex bilden sich insgesamt neun H-Brückenbindungen zwischen dem Melamin und den drei Tetramethylglutarimiden aus. Alle Wasserstoffatome der Aminogruppen am Melamin gehen nicht-kovalente Bindungen mit den Carbonylsauerstoffatomen der 3,3-Tetramethylglutarimide ein. Die Komponenten werden durch lineare $N-H \cdots O$ und $N-H \cdots N$ H-Brückenbindungen zusammengehalten (Abb. 13.9). In Abb. 13.10 ist ein Ausschnitt aus der Kristallpackung gezeigt. Zwei Melaminmoleküle liegen übereinander und sind vertikal um 60° zueinander gedreht. Der Abstand zwischen den Melaminen beträgt 3.45 \AA . Die Anordnung zwischen Melamin und 3,3-Tetramethylglutarimid ermöglicht eine rosettenähnliche Struktur.

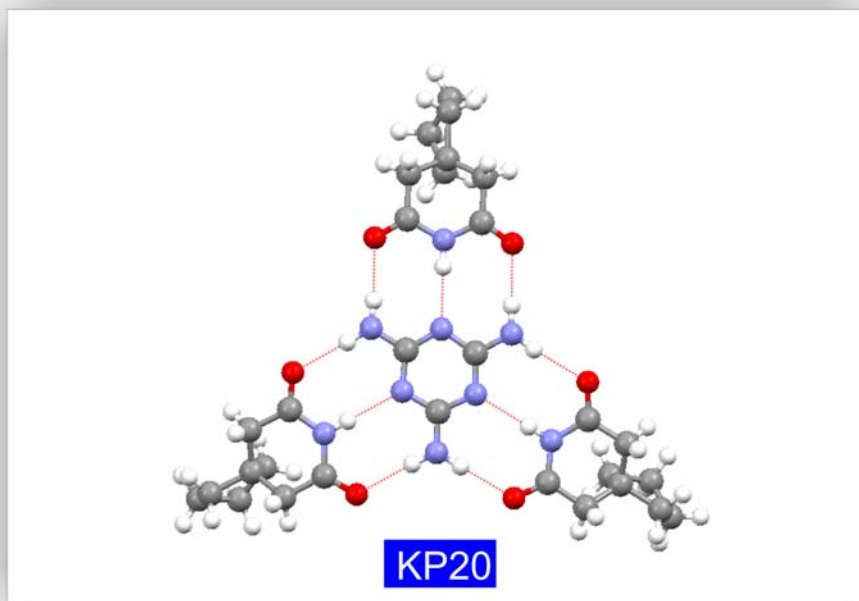


Abbildung 13.9: 1:3-Komplex aus Melamin und 3,3-Tetramethylglutarimid.

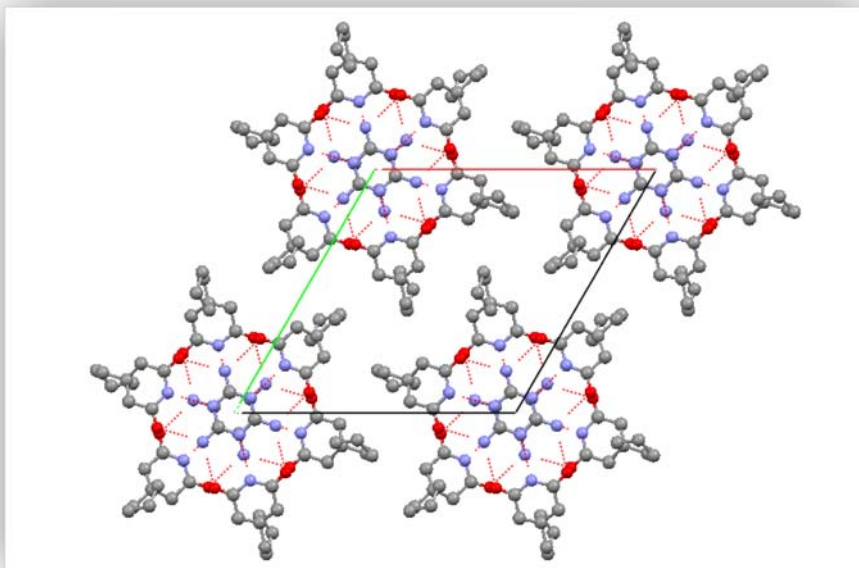


Abbildung 13.10: Ein Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP20 mit Blickrichtung entlang der c-Achse.

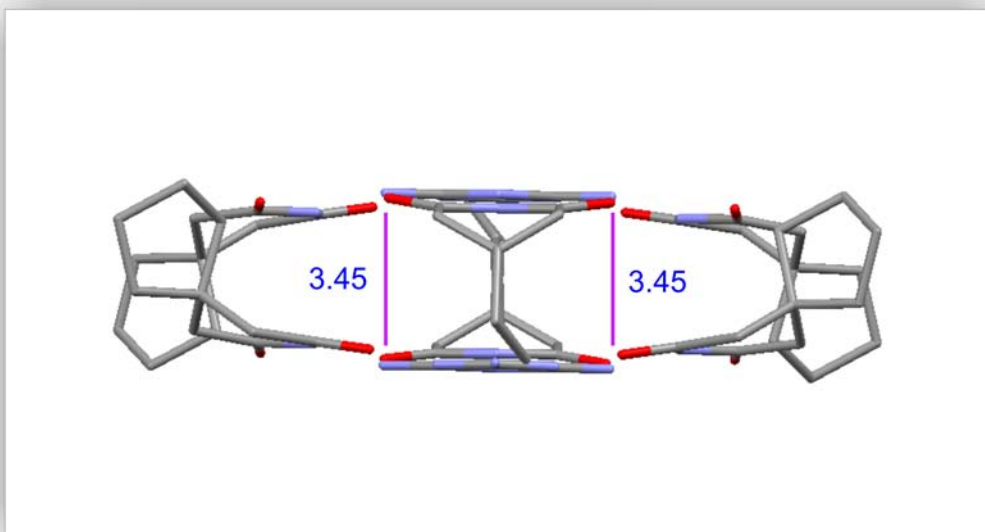


Abbildung 13.11: In dieser Ansicht sind zwei übereinander gelagerte Komplexe (KP20) gezeigt. Beide 1:3-Komplexe ordnen sich wie ein verzahntes Sandwich an.

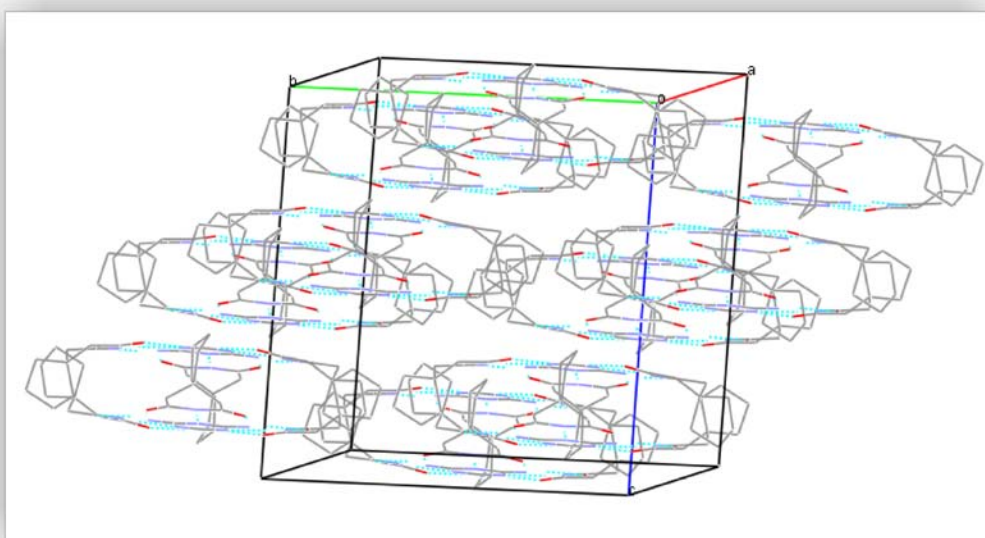


Abbildung 13.12: Die Kristallpackung der Verbindung aus Melamin und 3,3-Tetramethylglutarimid im Verhältnis von 1:3 ist in dieser Abbildung dargestellt. Es ist erkennbar, wie sich jeweils zwei 1:3-Komplexe zu einer abgeschlossenen, sandwich-artigen Einheit (vgl. Abb. 13.11) zusammenfügen und zwischen diesen in sich geschlossenen Verbänden keine weiteren H-Brücken auftreten.

13.4 Schlussfolgerung

Es wurde gezeigt, wie man Komplexe in stöchiometrischen Verhältnissen synthetisieren kann. 1:1-Komplexe können nach gründlicher Auswahl der Verbindungen nach dem entsprechenden ADA-DAD-Muster hergestellt werden. 1:2-Komplexe konnten in dieser Arbeit nur an einem Beispiel gezeigt werden, wobei sich das H-Brückenmuster nicht nach Wunsch ausgebildet hatte und zusätzlich Lösungsmittelmoleküle zur Stabilität der gesamten Kristallstruktur beitrugen. Die Suche nach einem geeigneten Molekül mit dem gewünschten Muster für nur zwei Gegenstücke erwies sich als schwierig und die Darstellung dieser Molekülverbindungen verlief letzten Endes erfolglos. Die Kristallstruktur eines 1:3-Komplexes konnte in dieser Arbeit nur zufällig erhalten werden. Auch in der CSD fanden sich einige Beispiele für stöchiometrische Komplexe.

14 Sterische Effekte zur gezielten Hinderung von H-Brücken

14.1 Erweiterung der H-Brückenvernetzung durch zusätzliche Akzeptoren

Nicht nur die gezielte Synthese von H-Brückenmustern erlangt große Aufmerksamkeit, sondern auch die durchdachte Hinderung von nicht-kovalenten Bindungen spielt eine wichtige Rolle. In dieser Arbeit wurden Verbindungen ausgesucht, die zusätzliche Heteroatome am Sechsring besitzen, um anschließend weitere Wechselwirkungsmuster im Kristallsystem zu analysieren. Es soll gezeigt werden, dass das Auftreten von H-Brücken sehr stark von kleinen Veränderungen in der Molekülstruktur beeinflusst wird. Ein Komplex, der aus kleinen zyklischen Einheiten von Sechsringen besteht, wurde zwischen Glutarimid und 2,6-Diaminopyridin im Kapitel 13 demonstriert. Im weiteren Verlauf der Untersuchung werden Verbindungen mit 2,6-Diaminotriazinderivaten sowie mit 2,4-Diaminochinazolin durchgeführt.

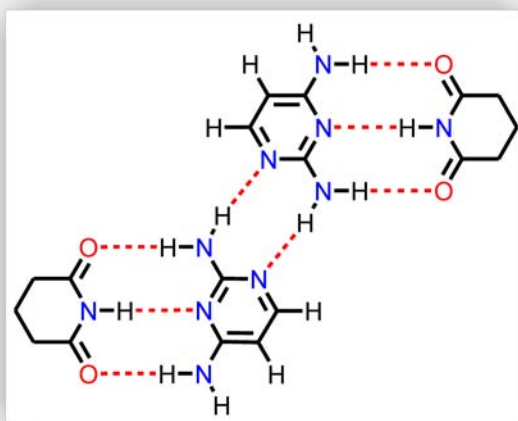


Abbildung 14.1: Schematische 2D-Wasserstoffbrückenvernetzung zwischen Glutarimid und 2,4-Diaminopyrimidin

Die Analyse der experimentell erhaltenen Komplexe vermittelt einen besseren Einblick in die Anordnungen und Packungsmöglichkeiten der einzelnen Kristallstrukturen. Die Vernetzung der nicht-kovalenten Bindungen ist in Abb. 14.1 auf nur vier Moleküle eingeschränkt. Die maximale Anzahl von drei klassischen H-Brücken wird in diesem Bild veranschaulicht. In dieser Anordnung mag zwar die beste Wasserstoffbrückenverknüpfung dargestellt sein, doch ist die Raumfüllung und zusätzliche nicht-kovalente Wechselwirkung durch diese Konstellation nicht optimal wiedergegeben. 2,4-Diaminopyrimidin konnte wegen der komplizierten Synthese nicht eingesetzt werden. Stattdessen wurde das 2,4-Diaminochinazolinmolekül mit Glutarimid erfolgreich co-kristallisiert. Die Verbindung zeigt ähnliche Wechselwirkungen wie sie für 2,4-Diaminopyrimidin zu erwarten sind (Abb. 14.2). Neben dem ADA-DAD-Muster zwischen Glutarimid und 2,4-Diaminochinazolin gibt es zwei weitere Wechselwirkungen zwischen dem Carbonylsauerstoffatom des Glutarimids und dem Aminowasserstoffatom des 2,4-Diaminochinazolins des benachbarten Komplexes. Zusätzlich treten zwischen den 2,4-Diaminochinazolinmolekülen zwei weitere nicht-kovalente N-H...N-Brückenbindungen mit dem AD-DA-Muster auf. Das Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen pflanzt sich als eine Kette der Komplexe parallel zur (2 2 -2)-Ebene im Kristall fort (Abb. 14.3).

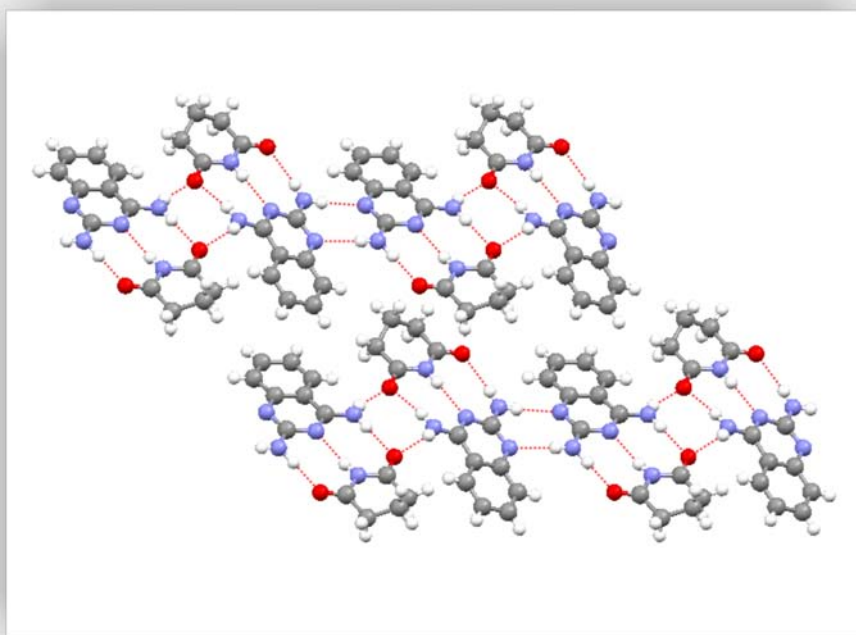


Abbildung 14.2: Eine Darstellung der Wasserstoffbrückenbindungen in einem repräsentativen Ausschnitt des Kristalls.

Zwei aus Komplexen bestehenden Polymerketten sind in Abb. 14.2 gezeigt. Die Zahl der Wasserstoffbrückenbindungen an den Carbonylsauerstoffatomen des Glutarimids ist verschieden. Während das eine Carbonylsauerstoffatom mit den Aminowasserstoffatomen zweier 2,4-Diaminochinazolinmoleküle nicht-kovalente Bindungen eingeht, bildet das andere Carbonylsauerstoffatom aus sterischen Gründen nur eine Wasserstoffbrückenbindung aus.

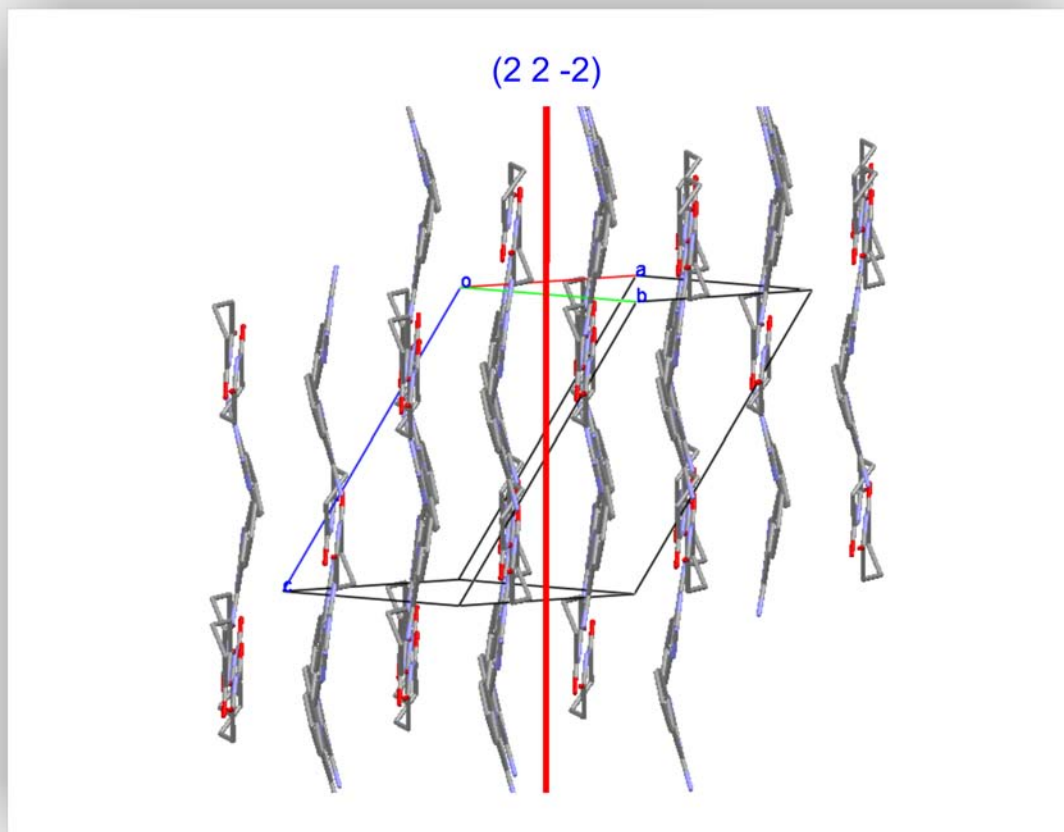


Abbildung 14.3: Die Kristallpackung der Verbindung ADA4DAD5 mit Blickrichtung parallel zu dieser Ebene. Die Anordnung der Moleküle in dieser Perspektive verläuft coplanar zu dieser Ebene.

An diesem Beispiel der Komplexbildung konnten zum einen die optimale Anordnung der Moleküle zueinander und zum anderen die nicht-kovalenten Bindungen aufgezeigt werden. Die Raumerfüllung ist im Kristall optimal. Ein anderer Ansatz besteht aus Glutarimidderivaten und 2,4-Diamino-1,3,5-triazinderivaten. Mit Hilfe der 2,4-Diamino-1,3,5-triazinderivate wird die gezielte Hinderung von bestimmten H-Brückenbindungen demonstriert. Es werden drei Beispiele zwischen 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazin mit

jeweils drei unterschiedlichen Glutarimidderivaten und drei supramolekularen Komplexe von 2,4-Diamino-6-phenyltriazin mit wiederum drei Glutarimidderivaten aufgezeigt. Der Komplex aus 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazin und Glutarimid konnte synthetisiert werden. Die klassischen ADA-DAD-Wechselwirkungen zwischen den beiden Komponenten sind im Komplex vorhanden. Es bildet sich eine Kette aus Triazinen mit einem AD-DA-Muster, dabei sind diese Moleküle alternierend in einer Ebene invertiert zueinander angeordnet. Dadurch entsteht im Abstand von drei Komplexen eine immer wiederkehrende Lücke, in der sich ein Glutarimid ohne zusätzliche H-Brückenwechselwirkung einlagert. Diese Anordnung erstreckt sich über die gesamte Ebene. Der Kristall ist aus Schichten solcher Molekülebenen aufgebaut.

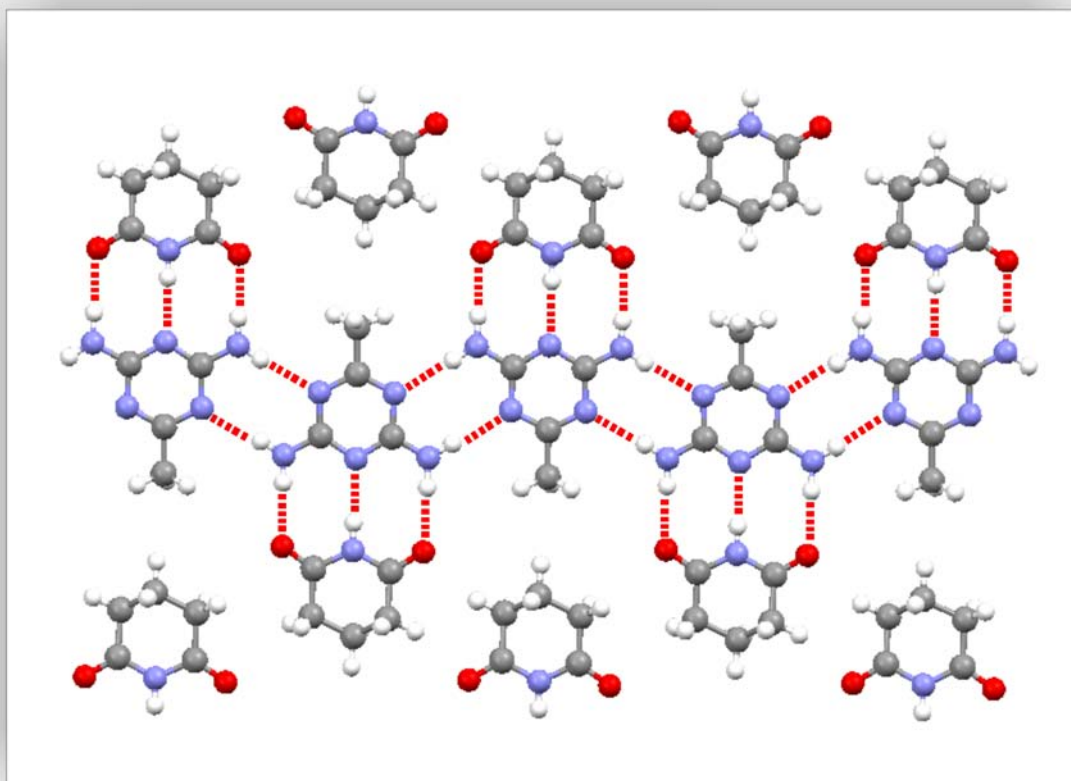


Abbildung 14.4: Wasserstoffbrückenbindungen in dem ADA4DAD6-Komplex. Die Vernetzung zwischen den 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazinen verläuft über die N-H...N-Brücken.

Durch das zusätzliche Heterostickstoffatom am aromatischen Sechsring bildet sich eine andere Anordnung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den 2,4-Diamino-6-methyltriazinen aus (Abb. 14.5). Bei diesem Komplex sind die gesamten Wechselwir-

kungen zwischen den 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazinen entlang einer Kette aufgrund der Molekülstruktur und der optimalen Anordnungen nicht unterbrochen, während am Beispiel des ADA4DAD5 aufgrund von nur einem zusätzlichen Heterostickstoffatom am aromatischen Sechsring maximal zwei Chinazolinmoleküle untereinander eine AD-DA-Wechselwirkung ausüben.

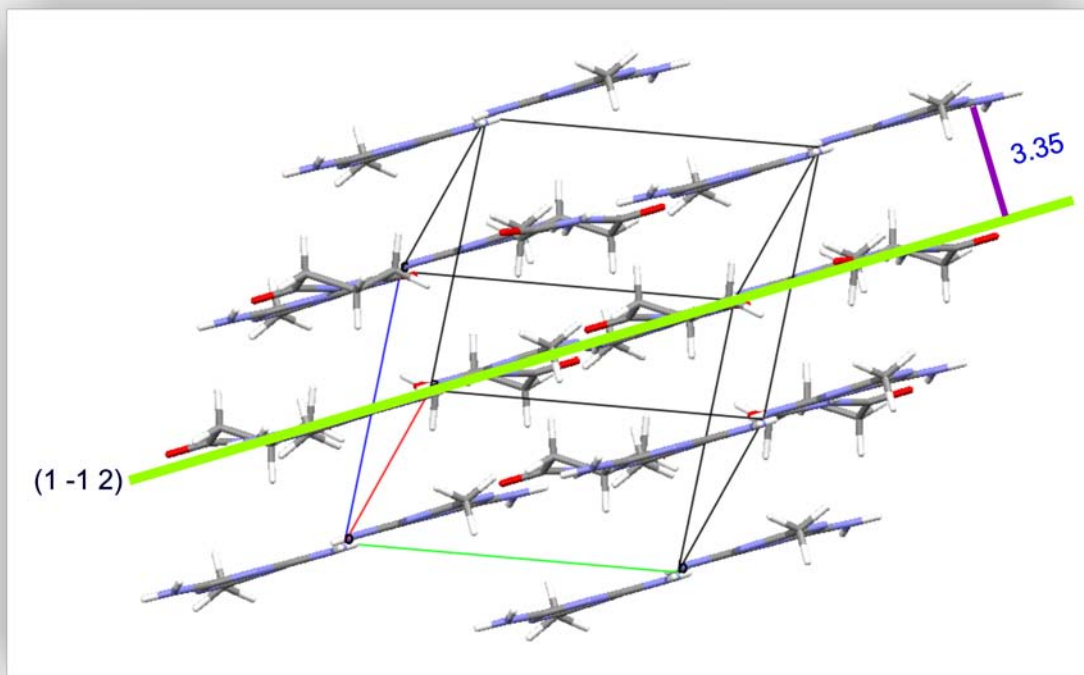


Abbildung 14.5: Kristallpackung des ADA4DAD6-Komplexes entlang der (1-1 2)-Ebene betrachtet.

Eine Reihe von unterschiedlichen Ansätzen mit 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazin und diversen Glutarimidderivaten wurde getestet. Bei diesen Versuchsreihen konnten zwei weitere Komplexe hergestellt werden. Die Muster der Anordnungen zwischen den Komponenten sowie die Wechselwirkungen zwischen den 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazinen sind sehr ähnlich. Das 3-Ethyl-3-methylglutarimid und 3,3-tetramethylglutarimid nehmen in den jeweiligen Kristallpackungen ähnliche Konformationen ein. Im Hinblick auf die Kristallausschnitte (Abb. 14.6) von ADA4DAD2 und ADA1DAD6 lässt sich ein ähnliches Kristallpackungsmuster erahnen. Doch der große Unterschied beider Verbindungen liegt im Detail. Die Verbindung ADA1DAD6 kristallisiert in der Raumgruppe $P2_1/n$ mit vier Komplexen in der Elementarzelle, während die Verbindung ADA6DAD6 in der Raumgruppe $P2_1$ mit sechzehn Komplexen in der Elementarzelle und acht Komplexen

in der asymmetrischen Einheit kristallisiert. In der CSD sind ca. 17000 Verbindungen in dieser Raumgruppe enthalten, wobei nur sieben Verbindungen (Refcode: TOLKEK, VATRAK, YIFHUQ, BIHHAC, CHOLEU, PUBMUU und ZZZNWY) mit jeweils sechzehn Molekülen in der Elementarzelle und acht Molekülen mit der asymmetrischen Einheit vorliegen. Aufgrund der Strukturähnlichkeit beider Verbindungen nehmen die Moleküle in den Kristallen ähnliche Anordnungen an, sie lassen sich jedoch durch geringe konformationelle Unterschiede in der asymmetrischen Einheit erkennen. Zwei verschiedene Konformationen kommen beim 3-Ethyl-3-methylglutarimid in der asymmetrischen Einheit vor. Die Untersuchung des Torsionswinkels von der Methylgruppe bis hin zum endständigen Kohlenstoffatom des Ethylrestes ergab zwei Winkelbereiche. Drei der Moleküle in der asymmetrischen Einheit nehmen einen Torsionswinkel zwischen -57.3° bis -59.3° ein, während die restlichen Moleküle einen Torsionswinkelbereich zwischen 55.5° und 58.7° haben.

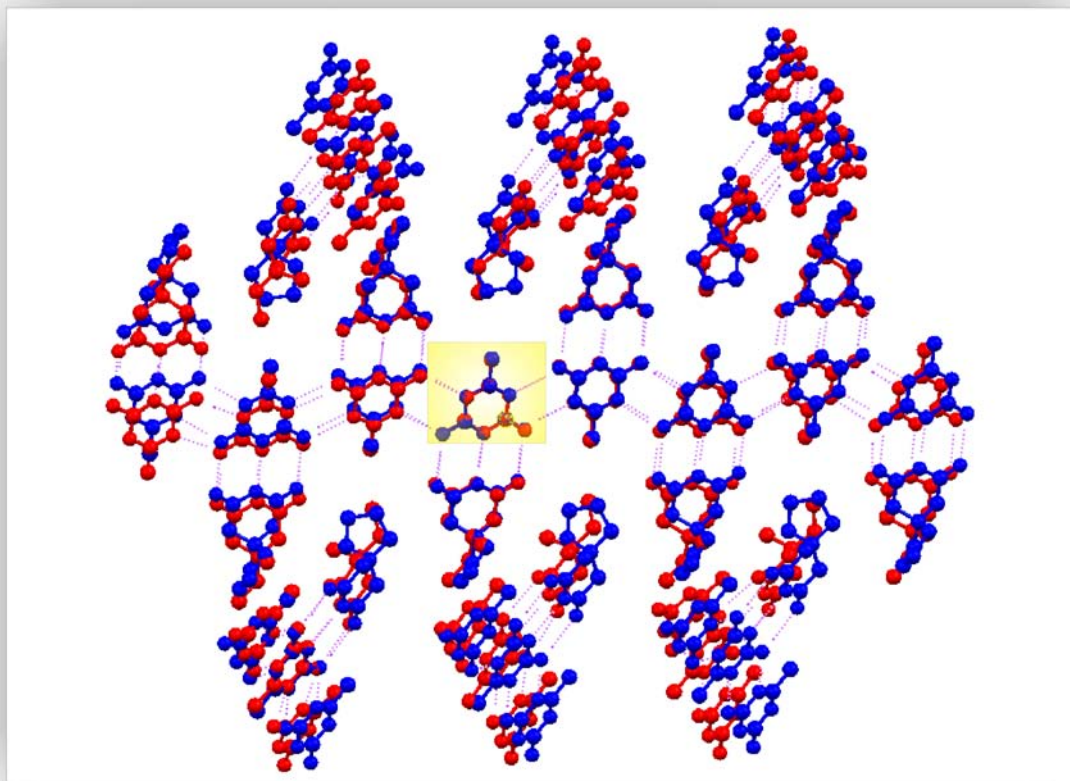


Abbildung 14.6: Überlagerung von Verbindungen ADA6DAD2 (rot) und ADA6DAD6 (blau).

Zur Verdeutlichung der verschiedenen Anordnungen von ADA6DAD2 (rot) und ADA6-

DAD6 (blau) werden die gelb markierten Moleküle übereinander gelegt (Abb. 14.6). Die geringe Nicht-Übereinstimmung der restlichen Moleküle wird daraus ersichtlicher. Es ist nicht von Belang, die RMSD-Werte anzugeben, da nur ein Molekül für das Überlagern beider Kristallauschnitte genommen wurde.

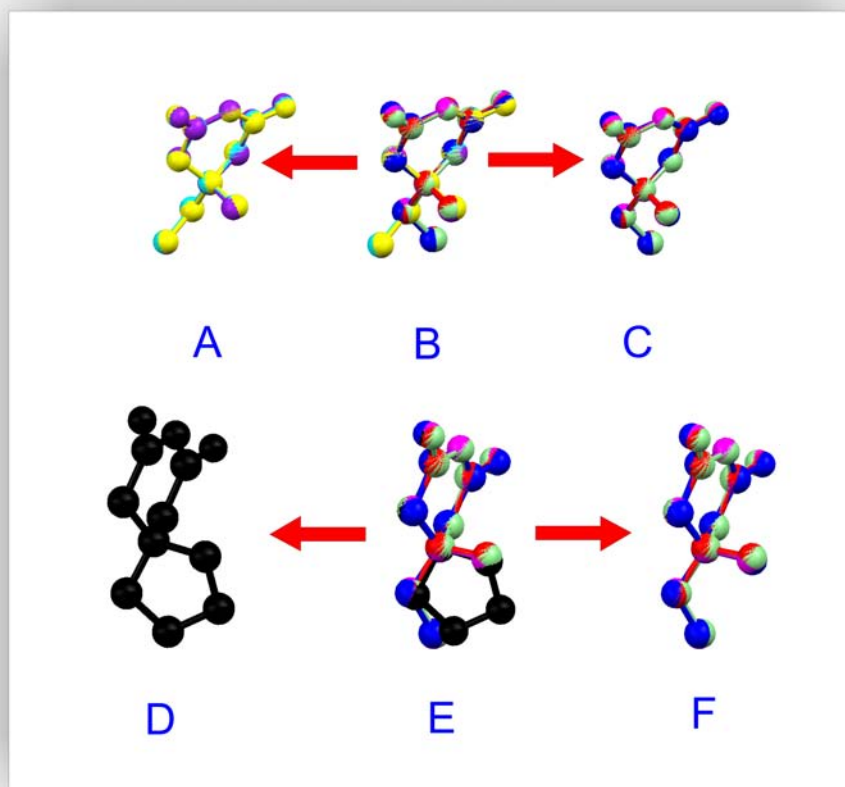


Abbildung 14.7: Der obere Teil der Abbildung zeigt in der Mitte **B** eine Molekülüberlagerung von acht 3-Ethyl-3-methylglutarimiden mit zwei konformationellen Vorzugsrichtungen auf. Jeweils rechts **C** (aus fünf Molekülen bestehend) und links **A** (zusammengesetzt aus drei Molekülen) dieser Darstellung sind die konformationelle Gruppen aufgesplittet. Aufgrund der besseren Übersicht werden alle Wasserstoffatome weggelassen. Der untere Teil der Abbildung zeigt die strukturelle wie auch konformationelle Ähnlichkeit zwischen 3-Ethyl-3-methylglutarimid **F** und 3,3-Tetramethylglutarimid **D** (**E** ist zusammengesetzt aus **D** und **F**).

Ein direkter Vergleich zwischen dem 3,3-Tetramethylglutarimid in ADA1DAD6 und dem 3-Ethyl-3-methylglutarimid in ADA6DAD6 wurde vorgenommen (Abb. 14.7): Die freistehenden Methyl- und Ethylgruppen sind im direkten Vergleich mit den Atomen am Spirofünfring sehr ähnlich angeordnet; nur der eingeschlossene Winkel an der Ethylgruppe (ca. 114° - 116°) ist in der Spiroverbindung aufgrund der Ringspannung sehr stark

verkleinert (105.5°). Es sind keine Wasserstoffatome in Abb. 14.7 eingezeichnet.

Die im letzten Abschnitt behandelten Komplexe stellen nur eine Gruppe der Crystal-Engineering-Versuche dar. Anhand dieser drei Verbindungen konnte vorerst gezeigt werden, dass bei geringen Strukturänderungen in den Molekülen (in diesem Beispiel sind es Glutarimid-Derivate) unterschiedliche Packungen in den Kristallen auftreten können. Folglich erhält man für die drei Verbindungen auch drei unterschiedliche Raumgruppen (Abb. 14.8).

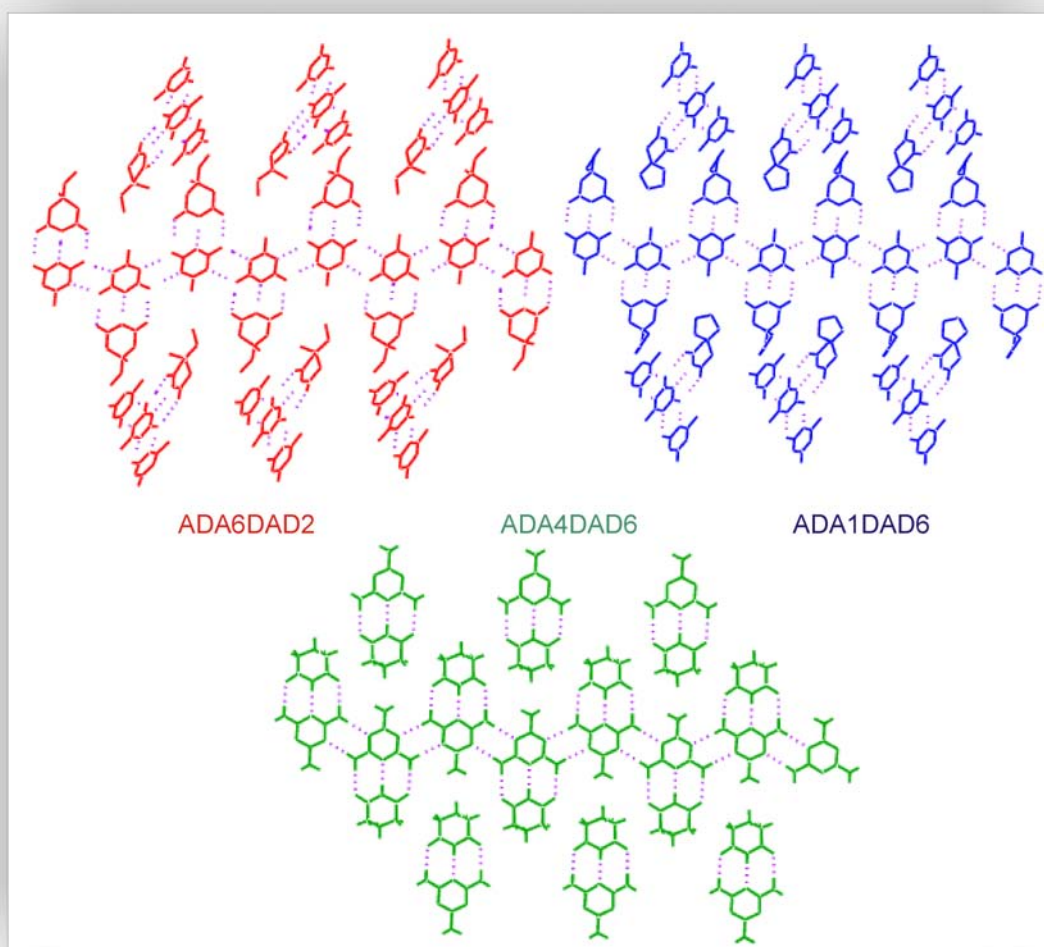


Abbildung 14.8: Drei Kristallauschnitte der Verbindungen ADA6DAD6 (rot: kristallisiert in $P2_1$), DAD1DAD6 (blau: kristallisiert in $P2_1/n$) und ADA4DAD6 (grün: kristallisiert in $P\bar{1}$) sind hier aufgezeigt. ADA6DAD6 und ADA1DAD6 weisen sehr ähnliche Molekülanordnungen auf, während ADA4DAD6 eine planare Molekülanordnung aufweist. Die Blickrichtung ist bei allen drei Verbindungen verschieden.

14.2 Sterisch anspruchsvolle Substituenten beeinflussen das Wechselwirkungsmuster

In diesem Abschnitt werden drei weitere Komplexe der 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazine mit diversen Glutarimiddderivaten präsentiert. Die Phenylgruppe wurde eingeführt, um später die Auswirkung dieses Substituenten auf das Wechselwirkungsmuster zu analysieren. Die flexible Konformationsänderung von 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazin in den drei Kristallkomplexen durch die Co-Kristallisation mit unterschiedlichen Glutarimiddderivaten ist sehr interessant. Eine CSD-Recherche wurde vorgenommen und die unterschiedlichen Konformationen von 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazinen demonstriert (Abb. 14.9).

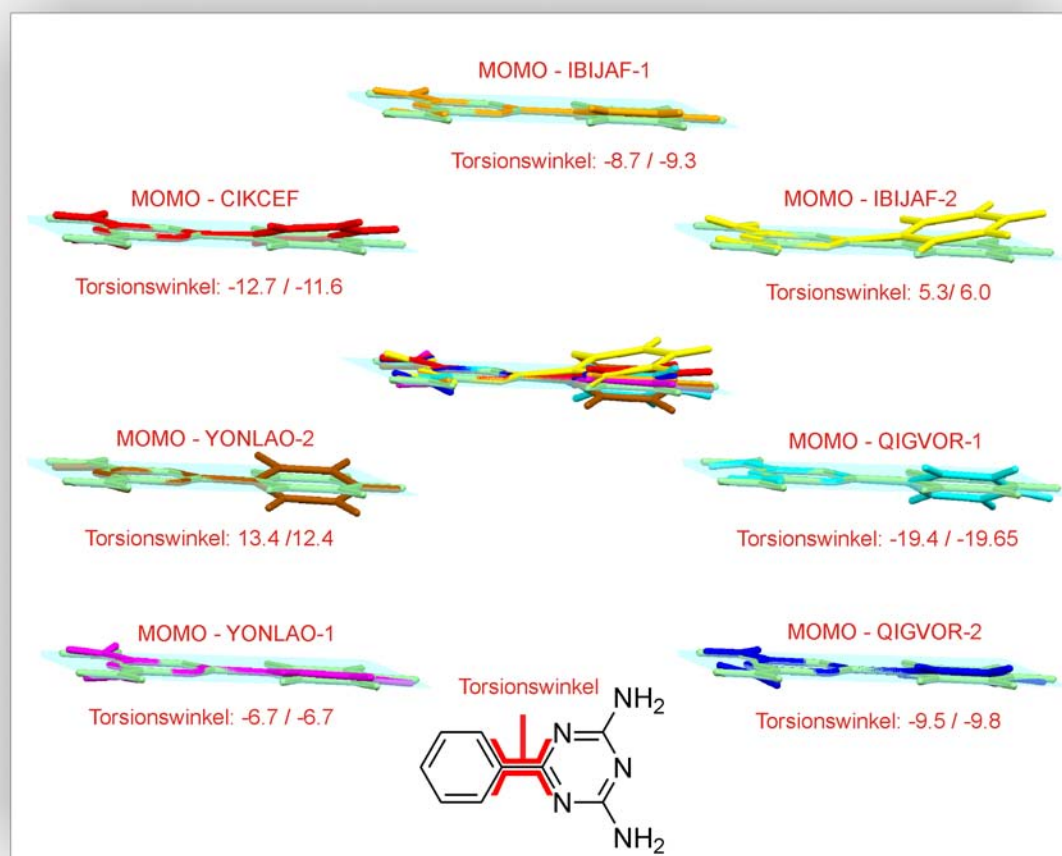


Abbildung 14.9: Sieben verschiedene Konformationen von 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazin werden mit der von der MOMO-Rechnung verglichen.

Das Ergebnis der Suche ergab insgesamt vier Treffer, in denen nur neutrale 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazine in organischen Komplexen zu finden sind. Die restlichen Resultate, wie z.B. nicht neutrale Moleküle, werden für die weitere Analyse nicht mit einbezogen. Moleküle mit unterschiedlichen Konformationen in der asymmetrischen Einheit werden in dieser Untersuchung als voneinander unabhängige Komponenten betrachtet. In der Mitte von Abb. 14.9 ist die Überlappung aller Konformationen von 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazinen mit dem Triazin als Überlagerungsfragment dargestellt. Die beste Konformation dieses Moleküls in der MOMO-Rechnung hat eine planare Struktur. Diese Struktur ist in der Abbildung grün gezeichnet und mit einer hellblauen Ebene unterlegt. Der Torsionswinkel zwischen den Phenylringen wird hervorgehoben, um die Reaktion dieses Moleküls auf die veränderte chemische Umgebung darzustellen. Die Sechsringe im 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazin zeigen in sieben von acht Verbindungen eine Drehung um die Einfachbindung. In IBIJAF-2 (gelb dargestellt) ist die Phenylgruppe nicht wie in den anderen Fällen um die Einfachbindung verdreht, sondern sie ist leicht aus der Triazinebene gekippt. Es werden jeweils Vergleiche zwischen der von MOMO berechneten Konformation und den in der CSD gefundenen Ergebnissen gezogen.

Ein direkter Vergleich zwischen den drei Verbindungen ADA4DAD4, ADA3DAD4 und ADA1DAD4 gibt uns einen Überblick über die räumlichen Anordnungen und Packungsmöglichkeiten der Verbindungen in Abhängigkeit von den Strukturen der Glutarimidderrivate in den drei Kristallen. Während die drei Komplexe das planare H-Brückenmuster des 2,4-Diamino-6-methyl-1,3,5-triazins zeigen, kommen in ADA4DAD4 und ADA3DAD4 ähnliche nicht-kovalente Bindungen mit anderen geometrischen Anordnungen vor (Abb. 14.10). In dem Komplex ADA1DAD4 kommen zwischen zwei 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazinen zwei N–H···N-Brückenbindungen mit dem AD-DA-Muster vor. Ein freies Stickstoffatom am Triazinfragment geht aus Packungsgründen bzw. aufgrund sterischer Hinderungen keine H-Brückenbindungen ein. In Abb. 14.10 sind alle repräsentativen H-Brücken zwischen den Molekülen durch rot gestrichelte Linien repräsentiert. Die Verbindungen ADA4DAD4 und ADA3DAD4 zeigen analoge nicht-kovalente Wechselwirkungen zwischen den 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazinen. Aus einer anderen Blickrichtung (um ca. 90° gekippt) auf die Kristallauschnitte sind diese Moleküle in Verbindung mit ADA4DAD4 stufenversetzt (der Abstand zwischen den Stufenebenen beträgt ca. 0.64 Å) angeordnet und im ADA3DAD4 abwechselnd oben bzw. unten gestapelt arrangiert (Abstand zwischen den Ebenen: 1.8 Å). ADA1DAD4 weist kein einheitliches AD-DA-Kettenbindungsmuster zwischen den Triazinfragmenten untereinander wie in den beiden anderen Verbindungen auf. Ein freies Stickstoffatom bildet dabei keine Was-

serstoffbrückenbindung. Aus Packungsgründen wird dieses freistehende Stickstoffatom räumlich abgeschirmt, so dass es keine Möglichkeit zur Ausbildung weiterer Wechselwirkungen gibt.

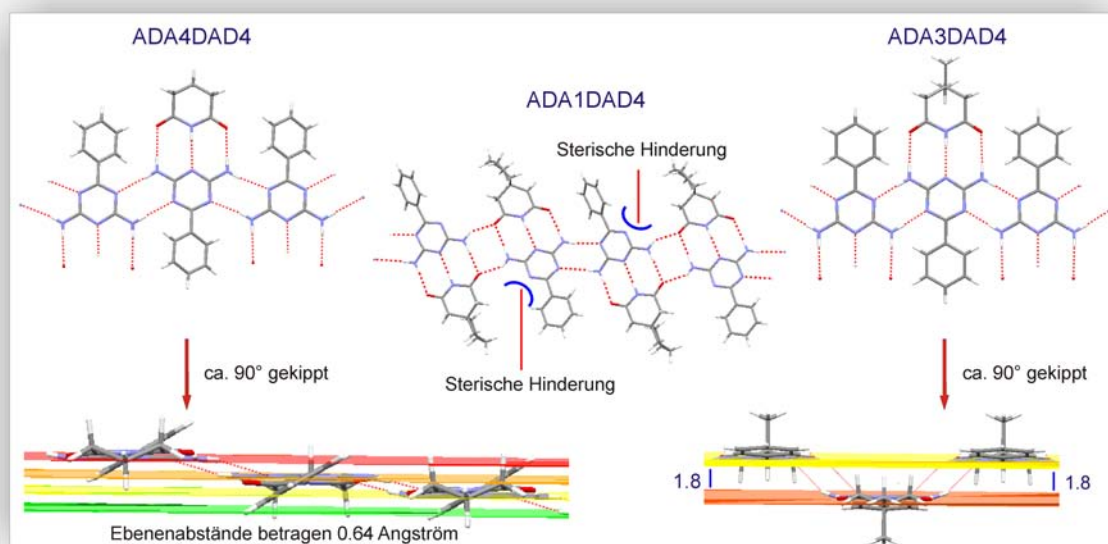


Abbildung 14.10: Darstellungen der Verbindungen ADA4DAD4, ADA3DAD4 und ADA1DAD4 aus verschiedenen Perspektiven.

Von den bisherigen, in diesem Abschnitt untersuchten Verbindungen zwischen den Triazin- und Glutarimidderivaten wurden jeweils Komplexe mit einem Molverhältnis von 1:1 cokrystallisiert. In einer Arbeit von Michael M. Bishop *et al.* ist ein ähnlicher Komplex zwischen Phthalimid und 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazin im Verhältnis von 1:2 ausgefallen [119]. Die Verbindung besteht einmal aus einer Phthalimid- und einer 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazin-Einheit mit einem typischen ADA-DAD-H-Brückenmuster, wobei zwischen den Komplexen jeweils die Triazinmoleküle sich untereinander zu einem AD-DA-Wasserstoffbrückenmuster ausbilden. Das Triazin zwischen den Komplexen geht aufgrund der Anordnung von zwei zusätzlichen H-Brücken mit zwei Carbonylsauerstoffatomen zweier Phthalimidmoleküle ein (Abb. 14.11). In diesem Beispiel bilden die Triazine durch die H-Brücken das AD-DA-Muster. Wegen der optimalen Raumerfüllung und sterischen Hinderungen konnte das zwischengelagerte Triazin nicht das passende Wechselwirkungsmuster ausbilden und musste statt dessen eine andere Wechselwirkungsform annehmen.

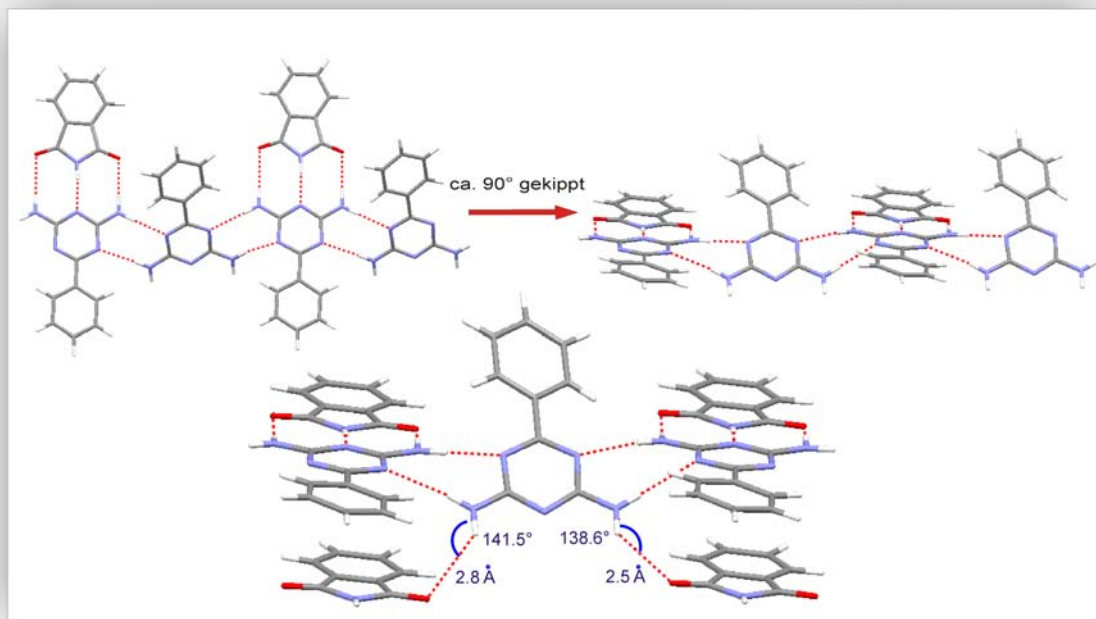


Abbildung 14.11: In dieser Abbildung sind drei Darstellungen der Verbindung mit dem YONLAO-Refcode aus der CSD in drei verschiedenen Perspektiven gezeigt.

14.3 Schlussfolgerung

Es wurden in diesem Abschnitt insgesamt acht Komplexverbindungen präsentiert und die nicht-kovalenten Wechselwirkungen von deren acht Kristallstrukturen analysiert und miteinander verglichen. Es konnte gezeigt werden, wie sich durch Variationen oder geringe Veränderungen am Molekül das Arrangement von bestimmten Wasserstoffbrückenmustern manipulieren lässt. Anhand dieser Ergebnisse ist ersichtlich geworden, wie die Kristallpackungen solcher Verbindungen zustande kommen. Durch kleine Veränderungen der Substituentengröße konnten bestimmte Wasserstoffbrücken gezielt verhindert werden. Aufgrund der Strukturen der Ausgangsverbindungen könnte theoretisch durch menschliche Intuition ein 2D-Netzwerk aus Wasserstoffbrücken konstruiert werden, aber eine solche Konstruktion von optimalen nicht-kovalenten Bindungen zwischen den Komponenten ist in einem 3D-Raum aufgrund der dadurch entstehenden Raumlücken in der Kristallpackung nicht möglich. Durch die molekulare Selbstorganisation gelingt es den Molekülen, nicht nur die bestmöglichen Wechselwirkungen zu erzielen, sondern gleichzeitig durch konformationelle Änderungen die optimale Raumerfüllung zu bewirken.

15 Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen mittels molekularer Erkennung

Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, dass sich die Bedingungen für eine Komplexbildung planen lassen. Dies ist bei der Entwicklung von medizinischen Wirkstoffen besonders wichtig. Es ergibt sich somit die Möglichkeit, das Design von neuen und besseren Wirkstoffen zu entwickeln. In diesem Kapitel werden gezielt Wirkstoffe und Rezeptormodelle ausgesucht, Konformationsanalysen durchgeführt und Berechnungen für diese Wirkstoff/Rezeptor-Modelle angestellt. Das Ziel dieses letzten Abschnitts der Arbeit besteht darin, vier Wirkstoffe mit verschiedenen Gegenständen zu kristallisieren. Diese Co-Kristalle dienen anschließend als Wirkstoff/Rezeptor-Modelle. Um die Stärke von Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen zu verstehen, werden die nichtkovalenten Interaktionen zwischen den kleinen Fragmenten näher betrachtet. Die jeweiligen Ausgangsverbindungen zur Bildung von Komplexen müssen das entsprechende Donor-Akzeptor-Muster enthalten, so dass überhaupt ein Co-Kristall nach dem gewünschten Muster entstehen kann. Der Nutzen solcher Co-Kristalle liegt darin, dass es durch sie möglich ist, neue Kombinationwirkstoffe herzustellen [120]. So können in der Industrie bestehende Patente umgangen werden sowie neue Wirkmechanismen oder -orte zugänglich gemacht werden [121]. Für die Untersuchung wurden vier Wirksubstanzen ausgewählt und SUPRA-Rechnungen mit den entsprechenden Gegenständen durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Kalkulationen lieferten sinnvolle Geometrien und Anordnungen der supramolekularen Komplexe, doch tauchen bei der Synthese Probleme bei den Löslichkeits- sowie bei den Kristallisationsversuchen auf. Um die Wirkeffizienz der APIs (Active Pharmaceutical Ingredients bzw. Wirkstoffe) an den Rezeptoren zu erhöhen, können an den Wirkstoffen zusätzliche funktionelle Gruppen eingeführt werden. Optimierungsschritte von Wirkstoffen können durch Variationen folgender Parameter ablaufen:

- Variation der Ringgröße
- Änderung der Ringsubstituenten
- Substitution von Heteroatomen
- Abwandlung der Kettenlänge
- Änderung der Lipophilie durch Einbau oder Eliminierung hydrophober bzw. hydrophiler Gruppen
- Entfernen oder Modulieren von Chiralitätszentren

In der pharmazeutischen Industrie ist es von Bedeutung, aus den bislang bekannten Wirkstoffen Präparate mit einer verbesserter Rezeptur, Handhabung, Stabilität sowie einer reduzierter Hygroskopizität, differenzierter Löslichkeit und Bioverfügbarkeit durch pharmazeutische Co-Kristallisation zu erhalten. Einige der interessantesten Eigenschaften der Präparate können in näheren Augenschein genommen werden:

- Packung
- Thermodynamik
- Spektroskopie
- Kinetik
- Oberflächenaktivitäten
- Mechanik

Unsere Aufgabe besteht darin, die Kristallisation der ausgesuchten Wirkstoffe (s. Abb. 15.1) mit den entsprechenden Gegenständen herbeizuführen. Erst nach Gelingen eines solchen Co-Kristallisationsversuchs an einer Modellverbindung können dann nachfolgenden Überlegungen über mögliche Veränderungen der Wirkstoffe angestellt werden.

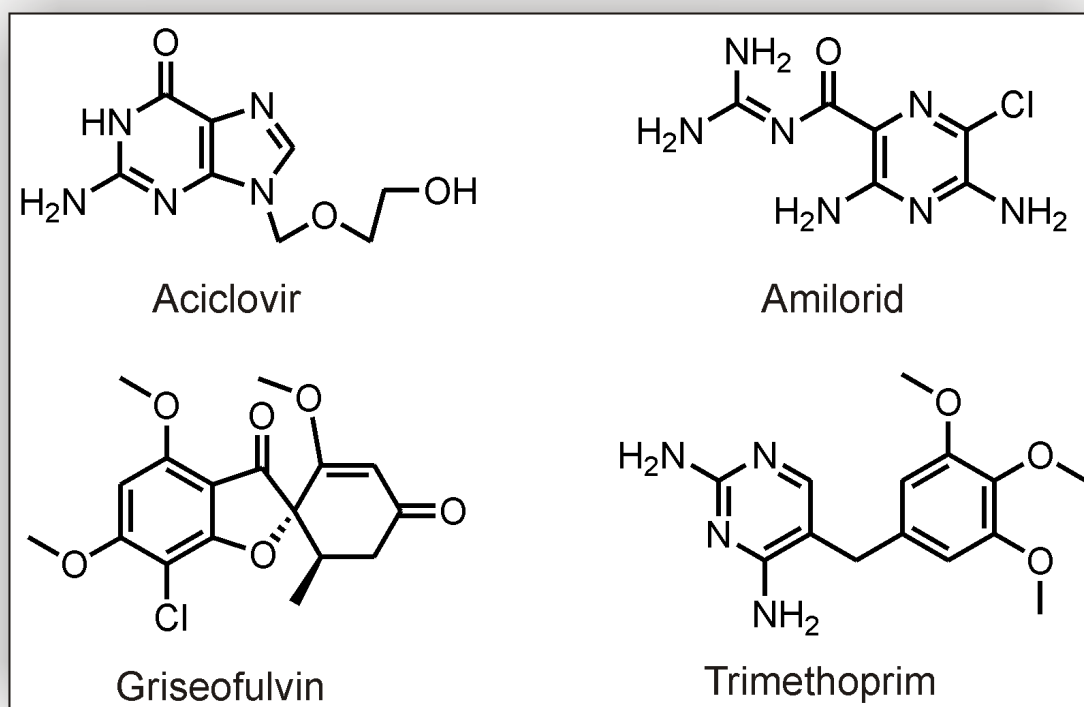


Abbildung 15.1: Strichformeln von vier Wirkstoffen

15.1 Leitprinzip der molekularen Erkennung

Das Besondere an einem guten Wirkstoff ist seine spezifische Affinität mit bestimmten Proteinen, Enzymen oder Rezeptoren. Ist die Wechselwirkung zwischen Arzneistoff und dem Target zu gering, so ist der Wirkstoff bedeutungslos. Nebenwirkungen treten bei Wirkstoffen aufgrund ihrer unspezifischen molekularen Erkennung auf, das heißt der Wirkstoff erkennt viele Andockstellen und bietet somit zahlreiche Risiken für Nebenwirkungen, weshalb ein Kompromiss gefunden werden muss. Das Beruhigungs- bzw. Schlafmittel Contergan lässt bei präziserer Betrachtung der Molekülstruktur erkennen, dass das funktionelle Glutarimidfragment mögliche Wechselwirkungen mit den DNA-Strängen eingeht und die entsprechenden mutagenen Eigenschaften aufweist. Der Wirkstoff wird auch in der Therapie gegen Lepra lepromatosa erfolgreich eingesetzt. Die passenden Gegenstücke für die Co-Kristallisation mit den hier ausgewählten Wirkstoffen stellen die Glutarimid-Derivate aus Kapitel 12 dar. Für das Griseofulvinpräparat musste Amidinothioharnstoff als Gegenstück verwendet werden. Bei der Auswahl von Griseofulvin sind die Muster nicht eindeutig vorgegeben. Bei der Untersuchung der Molekülgeometrie mit

Hilfe der Kristalldaten aus der CSD ist eine Besonderheit an diesem Wirkstoff aufgefallen. Das Molekül zeigt das entsprechende AAA-Muster. Die MOMO-Rechnung für diese Ausgangsverbindung führte zur ähnlichen Molekülanordnung wie in der Kristallstruktur. Eines der Ziele dieser Untersuchungen besteht darin, das Ergebnis der Forschung auf dem Gebiet der molekularen Erkennung auf das Design von neuen Wirkstoffen anzuwenden. Diverse Wirkstoffe mit optimierten H-Brückenmustern wurden dadurch ausgewählt und mit den ausgesuchten Gegenstücken eingesetzt. Sind solche Co-Kristallisationen möglich, kann im weiteren Verlauf der Forschung ein Kombinationspräparat aus zwei oder mehrere Wirksubstanzen synthetisiert werden. Dies verschafft uns somit die Gelegenheit, Kombinationsmedikamente herzustellen, die auf der Basis von neutralen Molekülen und Wirksubstanzen beruhen. In der Aids-Therapie findet man häufig die Anwendung von mehreren Inhibitoren, die die Fähigkeit besitzen, die Virusvermehrung zu unterdrücken. Die gleichzeitige Einnahme zweier Medikamente könnte eine Erhöhung der Wirkeffizienz gegenüber einer Monotherapie bewirken bzw. einen höheren Schutz gegen mehrere Krankheiten gewähren [122, 123]. Die Erfolgsaussichten für das Co-Kristalldesign hängen besonders in der Festphase von den nicht-kovalenten Bindungen ab, wobei die gerichteten H-Brückenbindungen einen hohen Anteil an der Ausbildung des supramolekularen Molekülgerüsts haben. Die Basis der supramolekularen Erkennung ist zwar bekannt, aber die Beziehungen zwischen den Strukturen und ihren Funktionen müssen noch besser erforscht werden. Die Kenntnisse über die konformationelle Flexibilität und den Energiegehalt des wechselwirkenden Systems sowie das Wissen über die 3D-Struktur einer Wirksubstanz an einer spezifischen Proteinbindetasche ist eine Hilfe, um den Gesamtzusammenhang der intermolekularen Interaktionen zu verstehen. Unterschiedliche funktionelle Gruppen in den Molekülen werden im Raum zueinander positioniert; dabei können geometrische Änderungen im Molekül erfolgen, um eine bestmögliche Wechselwirkung zu erreichen. Hinzugewonnene Wechselwirkungen können energetisch ungünstigere Konformation überkompensieren. Die folgenden Kapitel gliedern sich nach der ausgewählten Wirkstoffen. Die Prinzipien der supramolekularen Wechselwirkung lassen sich in fast allen Fällen anwenden.

15.2 Aciclovir

Aciclovir gehört zur Gruppe der antiviralen Wirkstoffe. Antivirale Wirkstoffe hemmen die virale DNA-Polymerase. Aciclovir ist ein Guanosin-Derivat, bei dem die Ribose durch eine entsprechende Zucker-Partialstruktur ersetzt wurde. Sie ist gegen Infektionen mit

Herpes Simplex und Varizella Zoster Viren (VZV) wirksam. Aciclovir wird nach oraler Einnahme sehr schlecht resorbiert, die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 10-20 Prozent. Der Wirkstoff wird renal durch tubuläre Sekretion eliminiert. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Aciclovir musste auf weitere Untersuchungen verzichtet werden.

15.3 Amilorid

Der Wirkstoff Amilorid gehört zur Gruppe der Diuretika. Diuretika sind wichtige Arzneistoffe in der Behandlung von Regulationsstörungen der Niere. Amilorid ist ein Diaminopyrazincarbonsäureamid-Derivat. Das Amidstickstoffatom ist Teil eines Guanidinsystems. Abhängig von den Angriffspunkten und der Wirkdauer können Diuretika in den Säure-Base-Haushalt eingreifen. Amilorid inhibiert spezifisch die transmembrane Na^+ -Aufnahme und die Na^+/H^+ -ATPase. Die Kristallstruktur von Amilorid als Reinverbindung ist noch nicht bekannt. Mit Hilfe des MOMO-Programms wurde eine Konformationsanalyse durchgeführt. Das Amiloridmolekül beinhaltet mehrere Donorengruppen, die bei der Co-Kristallisation verschiedene H-Brückenbindungsmuster bilden können. Das Guanidingerüst im Amilorid kann tautomerisieren und dadurch zwei unterschiedliche Donorenmuster aufweisen (Abbildung 15.2) und so Einfluss auf den Komplexbildungsvorgang ausüben. Gaussian-Rechnungen wurden für beide Tautomere durchgeführt, um die energetisch günstigere zu ermitteln. Man kann trotz der Vorgabe der Energien nicht sagen, welches der Tautomere mit dem entsprechenden Gegenstück favorisiert komplexieren wird, da wie in den vorangegangenen Abschnitten eine Überkompensation durch nicht-kovalente Wechselwirkungen erfolgen kann.

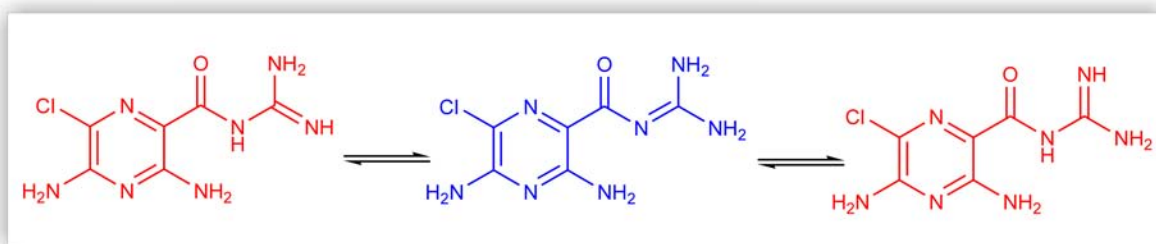


Abbildung 15.2: Tautomerisierung von Amilorid; die in blau und in rot dargestellten Tautomere weisen jeweils unterschiedliche Donorenmuster auf. Die in rot gezeichneten Tautomere können durch Drehung ineinander überführt werden.

Daraufhin wurden MOMO-Rechnungen für beide Tautomere durchgeführt. Das Ergebnis der Rechnungen liefert Konformationen beider Tautomere mit plausiblen Geometrien

(Abb. 15.3 und Abb. 15.4). Beide Konformationen zeigen jeweils eine intramolekulare H-Brückenbindung, die zur Stabilisierung der jeweiligen Konformation führt.

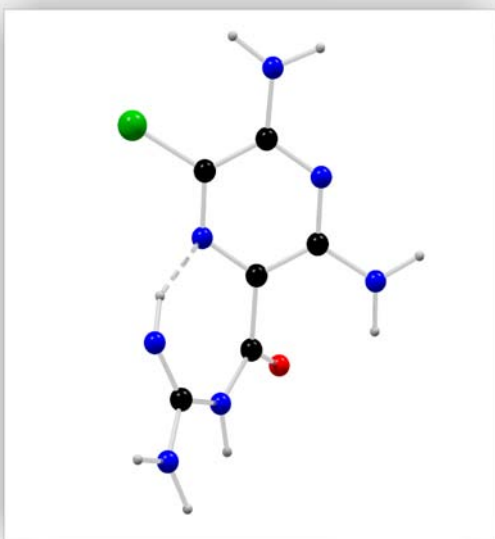


Abbildung 15.3: Die günstigste Konformation eines der Tautomere

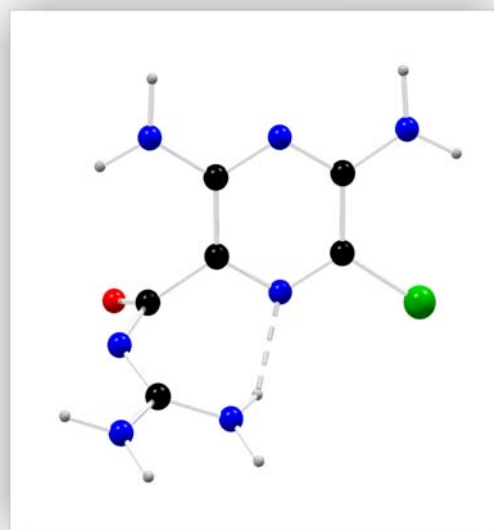


Abbildung 15.4: Die günstigste Konformation des zweiten Tautomers von Amilorid

Die Konformation des Amilorids ist in Abb. 15.3 dargestellt; die Seitenkette ist um ca. 120.9° aus der Ringebene herausgedreht. Es bildet sich zwischen dem Piperidinstickstoffatom in Nachbarstellung zum Chloratom und dem Iminwasserstoffatom der Seitenkette eine nicht-kovalente Bindung aus. Eine weitere zusätzliche intramolekulare Wasserstoffbrücke bildet sich zwischen dem Carbonylsauerstoffatom und dem Aminwasserstoffatom. Der Winkel beträgt dabei 115.8° . Die günstigste Konformation des zweiten Tautomers von Amilorid ist in Abb. 15.4 dargestellt; die Seitenkette ist um ca. 90.7° aus der Ringebene herausgedreht. Eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen der endständigen Seitenkette des Aminwasserstoffatoms und dem Stickstoffatom am aromatischen Ring ist gestrichelt eingezeichnet. Es liegen keine weiteren intramolekularen H-Brücken vor. Das Carbonylsauerstoffatom ist ungünstig positioniert, sodass die Interaktion mit dem Wasserstoffatom der am Piperidin substituierten Aminogruppe nicht ausgebildet werden kann.

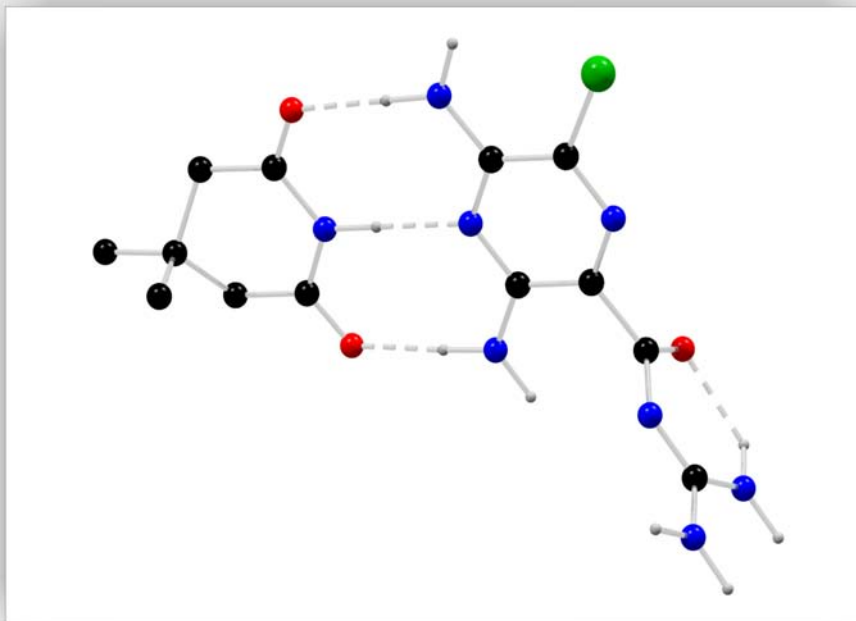


Abbildung 15.5: Berechneter Komplex aus Amilorid und Glutarimidderivat mit dem passenden H-Brückenmuster und der besten sterischen Energie; eine zusätzliche intramolekulare H-Brücke an der Seitenkette des Amilorids führt zur Stabilisierung der Geometrie.

Aus den bislang durchgeführten Versuchsreihen zwischen dem Amilorid und dessen Gegenstücken ist nur eine Verbindung hervorgegangen, wobei das Amilorid nicht mit dem passenden Gegenstück, sondern als Amiloridhydrochloridsalz mit dem Lösungsmittelmolekül Methanol auskristallisierte. Die Struktur dieser Verbindung wurde mittels der RSA gelöst. Eine andere Struktur, die des Amiloridhydrochlorid mit Methanol, wurde bereits durch die Arbeitsgruppe von Andrea Pretscher *et al.* bestimmt [125] (CSD-Refcode TIJMII). Es konnte somit ein Vergleich zwischen beide Strukturen angestellt werden. Die Verbindung von Andrea Pretscher *et al.* kristallisierte in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/a$ mit zwei Amiloridhydrochlorideinheiten und einem Methanol in der asymmetrischen Einheit, während die in dieser Arbeit erhaltene Verbindung in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/n$ mit einem Amiloridhydrochlorid und zwei Methanolemolekülen in der asymmetrischen Einheit kristallisierte. Weitere Unterschiede ergeben sich aus dem H-Brückenmuster in beiden Substanzen. In TIJMII bilden die Chloridionen jeweils sechs H-Brückenbindungen aus. Die zwei kationischen Amiloridkomponenten in der asymmetrischen Einheit zeigen leicht veränderte Konformationen. Es können zwischen der Carbonylkohlenstoff- und der protonierten Stickstoff-Bindung zwei Ebenen

über die jeweiligen Atome gelegt werden. Die eingeschlossenen Winkel zwischen den Ebenen betragen 5.9° bzw. 12.5° . Die Chloridionen in der in dieser Arbeit bestimmten Kristallstruktur gehen jeweils fünf H-Brückenbindungen ein. Der Winkel beider Ebenen in dem Amiloridkation beträgt 6.0° .

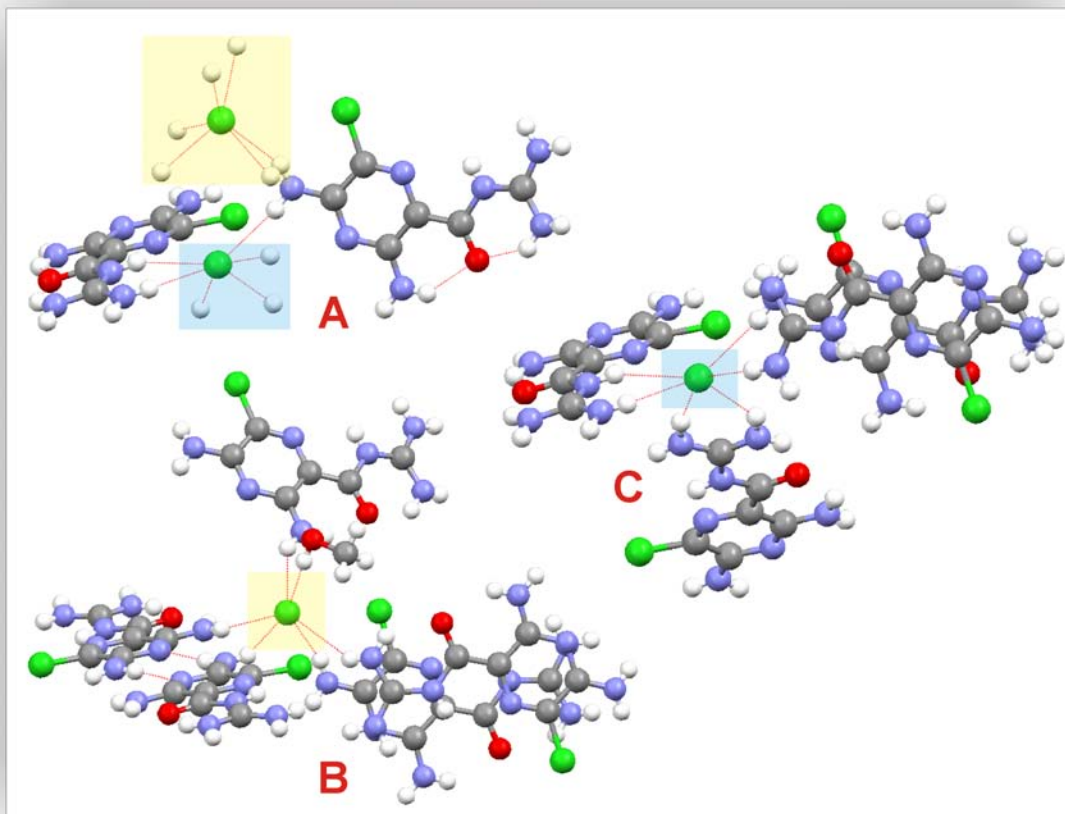


Abbildung 15.6: Drei verschiedene Perspektive zur Darstellung der Verbindung TIJMII.

Um die H-Brückenwechselwirkungen der Chloridionen in TIJMII übersichtlich zu illustrieren, werden drei verschiedene Darstellungen zu Hilfe genommen. In der graphischen Darstellung A sind die zwei kristallographisch verschiedenen Chloridionen jeweils mit einem blauen bzw. einem gelben Kästchen markiert. Die Chloridionen gehen jeweils sechs H-Brücken ein. In Ansicht B sind alle sechs mit dem Chloridion interagierenden H-Brücken dargestellt. Die Aminogruppe und jeweils fünf unterschiedlichen Amilorid-Einheiten sowie eine Hydroxy-Gruppe des Methanols sind an diesen Interaktionen beteiligt. In der Illustration C sind sechs H-Brücken des Chloridions mit insgesamt vier Amilorid-Einheiten gezeigt.

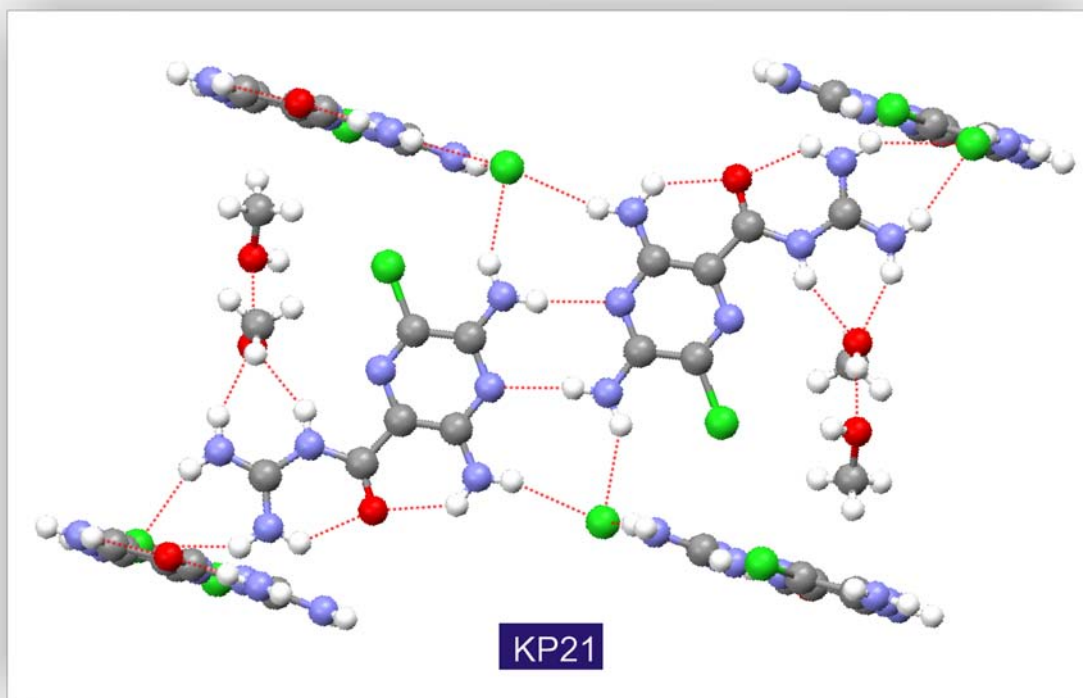


Abbildung 15.7: Ein Kristallausschnitt aus der Verbindung KP21 (Amiloridhydrochlorid und Methanol)

In Abb. 15.7 sind die H-Brückenbindungen von Amiloridhydrochlorid mit Methanol mit Blickrichtung senkrecht zur $[-2 \ -8 \ 3]$ -Ebene dargestellt. Die in der Mitte präsentierten Amiloridkationen liegen in der Papierebene. Jedes Chloridion geht mit drei Amiloridkationen vier H-Brückenbindungen ein, wobei eine zusätzliche H-Brückenwechselwirkung zwischen dem Hydroxy-Wasserstoffatom des Methanols und dem Chloridion auftritt. Das Amiloridkation ist eben aufgebaut. Die Planarität des Moleküls wird durch intramolekulare H-Brückenbindungen zwischen dem Carbonylsauerstoffatom und zwei Wasserstoffatomen an direkt benachbarten Aminen stabilisiert. Der Fokus dieser Arbeit besteht nicht darin, die wesentlichen, physikalischen Unterschiede beider Verbindungen herauszustellen. Diese interessante Aufgabe wird wissenschaftlicher Bestandteil anderer Forschungsgruppen werden. Eine andere Schwierigkeit bei der Darstellung des gewünschten Komplexes besteht darin, dass es nicht möglich ist, Amilorid in reiner Form für die Reaktion einzusetzen. Um das Amiloridhydrochlorid in die Reinform zu überführen, müssten die Co-Kristallisationsansätze in diversen basischen pH-Bereichen durchgeführt werden. Veränderungen des pH-Werts können zu Änderungen des H-Brückenmusters führen, was wiederum nicht Ziel unserer Untersuchung ist. Es konnte bislang noch kein Komplex

zwischen dem Amilorid und seinen Gegenstücken co-kristallisiert werden. Der Einbau von Amilorid als Amiloridkation in ein Enzym aus der Gruppe der Peptidasen, den so genannten Urokinasen, wurde bereits von Uwe Jacob *et al.* publiziert [126].

15.4 Griseofulvin

Griseofulvin gehört zur Gruppe der Antimykotika. Nur wenige der bekannten Pilzarten sind für den Menschen pathogen; die meisten sind Opportunisten und verursachen erst bei bestehenden Abwehrschwächen schwere Infektionen. Von einem guten Antimykotikum erwartet man eine gezielte Hemmung der Stoffwechselaktivität, ohne dass es zu großen Nebenwirkungen beim Menschen kommt. Bei Griseofulvin handelt es sich um eine Spiroverbindung, die das Grisan-Grundgerüst enthält. Darüber hinaus ist es ein vinyloger Carbonsäureester der zwei Chiralitätszentren enthält. Durch seine schlechte Wasserlöslichkeit wird es auch nur schwer absorbiert. Eine ausreichende Bioverfügbarkeit wird durch Beimischung von mikronisiertem Griseofulvin in das Fertigarzneimittel gewährleistet. Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass das Griseofulvin in der Lage ist, die Apoptose von Tumorzellen auszulösen. Bei experimentellen Untersuchungen in bestimmten Kulturschalen haben Forscher herausgefunden, dass in Gegenwart von Griseofulvin die Krebszellen mehrendige Spindeln aufweisen, die zum Zelltod durch Apoptose führen. In Abb. 15.8 ist die Kristallstruktur von Griseofulvin gezeigt. Alle Wasserstoffatome wurden der besseren Übersicht wegen weggelassen. In dieser Kristallstruktur ist zu erkennen, dass drei Sauerstoffatome auf derselben Seite angeordnet sind. Es bietet sich somit die Möglichkeit, drei H-Brückenbindungen mit dem passenden Gegenstück zu bilden. Der Abstand zwischen dem Methoxy-Sauerstoffatom und dem am Fünfring mittig liegenden Carbonylsauerstoffatom beträgt 3.082 Å. Der Abstand des Carbonylsauerstoffatoms am Fünfring zum Carbonylsauerstoffatom am Sechsring beträgt 4.055 Å. Die Abstände zwischen den Sauerstoffatomen sind nicht ideal für das gewünschte H-Brückenmuster ausgerichtet, es kann dennoch ein annähernd passendes Gegenstück gefunden werden.

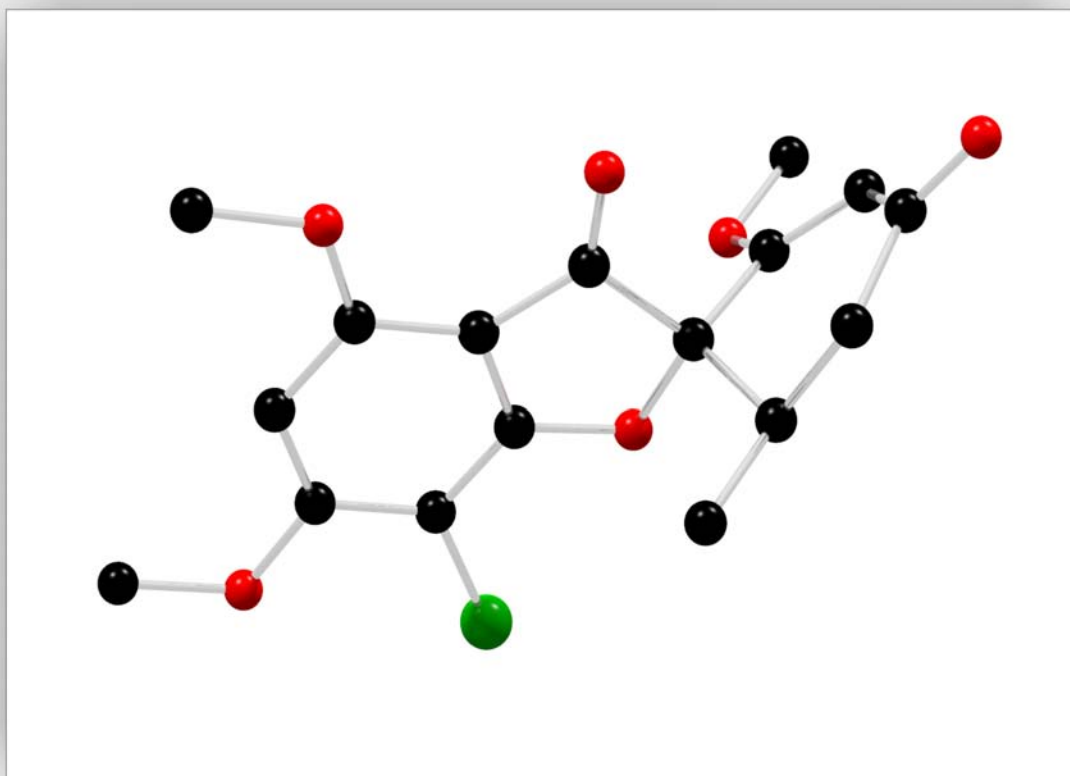


Abbildung 15.8: Kristallstruktur von Griseofulvin

15.4.1 Das Gegenstück Amidinothioharnstoff

Amidinothioharnstoff kann in zwei tautomeren Formen vorliegen (Abb. 15.9). Mit Hilfe der Gaussian-Rechnung lässt sich die energetisch günstigere Form kalkulieren. Das Ergebnis der Gaussian-Rechnung erweist sich als plausibel. Das in der Abb. 15.9 auf der rechten Seite dargestellte Tautomer ist nach der Gaussian-Rechnung die energetisch günstigere Form. Dieses Tautomer kann, im Vergleich zum anderen Tautomer, mehr mesomere Grenzstrukturen eingehen und stabilisiert dadurch die Verbindung. Die Energiedifferenz zwischen den beiden Tautomeren beträgt 42.8 kJ/mol. MOMO enthält keine Parameter für ein einfach koordiniertes Schwefelatom, dieser wurde für die Kraftfeldrechnungen daher durch das Sauerstoffatom ersetzt (s. Abb. 15.11, 15.15 und 15.16). Die Reihenfolge der Energien für die beiden Tautomere ist bei Kraftfeld- und ab-initio-Rechnungen gleich, allerdings ergibt sich bei erstere ein Energieunterschied von 116.2 kJ/mol.

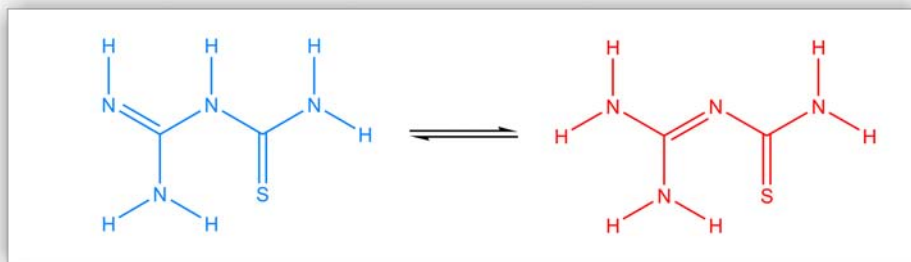


Abbildung 15.9: Tautomerisierung von Amidinothioharnstoff: Das energetisch günstigere Tautomer ist in der Abbildung rot dargestellt. Die energetisch günstigere Konformation stellt nicht das optimale H-Brückendonormuster für Griseofulvin dar.

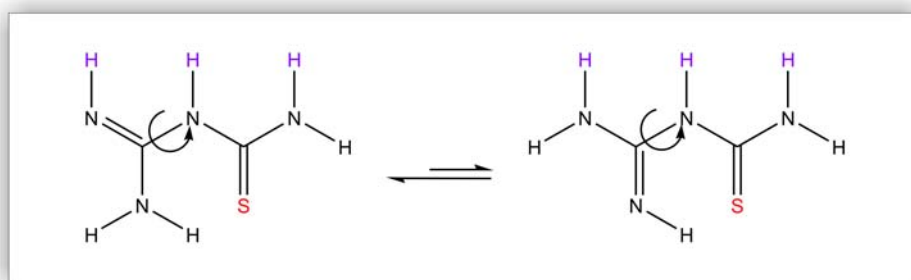


Abbildung 15.10: Rotation um die Einfachbindung am Amidinothioharnstoff; in der MOMO-Rechnung wurde das Schwefelatom durch das Sauerstoffatom ersetzt. Die linke Konformation ist 26.3 kJ/mol günstiger. Das Aminowasserstoffatom ist, im Gegensatz zum Imin, der bessere Donor. Der Abstand zwischen den einzelnen Donoren liegt im Bereich zwischen 2.31 - 2.47 Å.

Das Ergebnis dieser Rechnung sollte nicht abschreckend wirken und uns von weiteren Versuchen mit diesen Substanzen abhalten. Für die Co-Kristallisation eines AAA-DDD-Muster ist das in Abb. 15.9 auf der linken Seite vorliegende Tautomer bevorzugt. Es gibt zwei denkbare Konformationen (Abb. 15.10). Durch die Drehung um die Einfachbindung fungiert entweder das Imin- oder das Aminwasserstoffatom als Donor. Es ergeben sich somit zwei Anordnungen, die bei der Komplexbildung als mögliche Konkurrenten auftreten. Nach gründlicher Untersuchung beider Komponenten sind wir zu folgendem Schluss gekommen: Griseofulvin könnte aufgrund seiner Molekülgeometrie mit dem Amidinothioharnstoff-Gegenstück eingesetzt werden. Eine SUPRA-Rechnung wurde durchgeführt. Der gewünschte Komplex mit dem passenden H-Brückenmuster ist unter den besten 100 Konformationen nicht gefunden worden. Die Versuche zur Darstellung der supramolekularen Verbindung sind bis dato nicht gelungen, aber ein Design dieser Komplexbildung konnte mit Hilfe der genannten Programme durchgeführt wer-

den. Eine mögliche Andockung von Amidinothioharnstoff an Griseofulvin kann nur dann erfolgen, wenn die Abstände zwischen den Akzeptor- und Donorgruppen passend zueinander liegen. Die Struktur von Griseofulvin ist in der CSD unter dem Refcode GRISFL bekannt. Im Griseofulvin ist das Muster von drei Akzeptoren auf derselben Seite erkennbar (Abb. 15.11). Das Gegenstück zum Griseofulvin wurde entsprechend ausgesucht und zur Kristallisation eingesetzt.

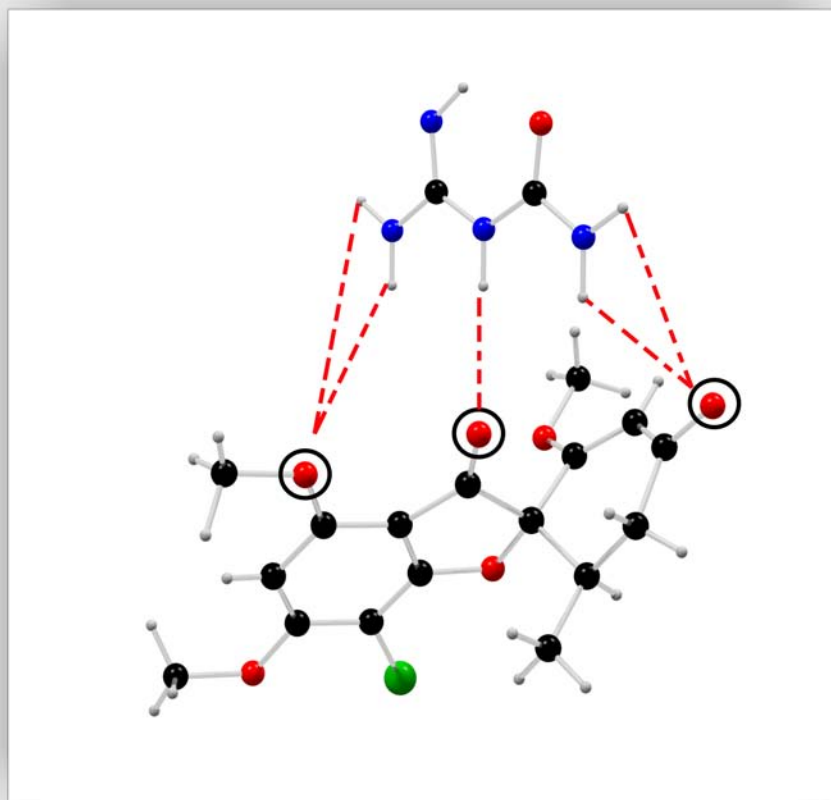


Abbildung 15.11: Eine mögliche Andockkonstellation zwischen Amidinothioharnstoff und Griseofulvin mit passendem H-Brückenmuster

Aus Kristallisationsversuchen konnten Einkristalle von Amidinothioharnstoff erhalten und mit Hilfe der RSA bestimmt werden. Die Kristallstruktur des Amidinothioharnstoff weist eine für die Komplexbildung nicht favorisierte tautomere Form auf. Mit dem Muster von nur zwei Donoren auf einer Seite kann das gewünschte Design eines Komplexes mit drei H-Brückenbindungen nicht realisiert werden. Die Kristallstruktur zeigt dieselbe tautomere Grenzformel wie die vom Gaussian-Programm als bevorzugt berechnete Struktur. Es ist aber nicht auszuschließen, dass bei einer möglichen Komplexbildung

mit Griseofulvin der Amidinothioharnstoff in der gewünschten Struktur mit drei Donoren bevorzugt gebildet wird. In der CSD ist eine Form des Amidinothioharnstoffs mit dem gewünschten Wasserstoffdonor-Muster enthalten. Diese Anordnung ist nur durch die Komplexbildung mit einem Metallion möglich geworden.

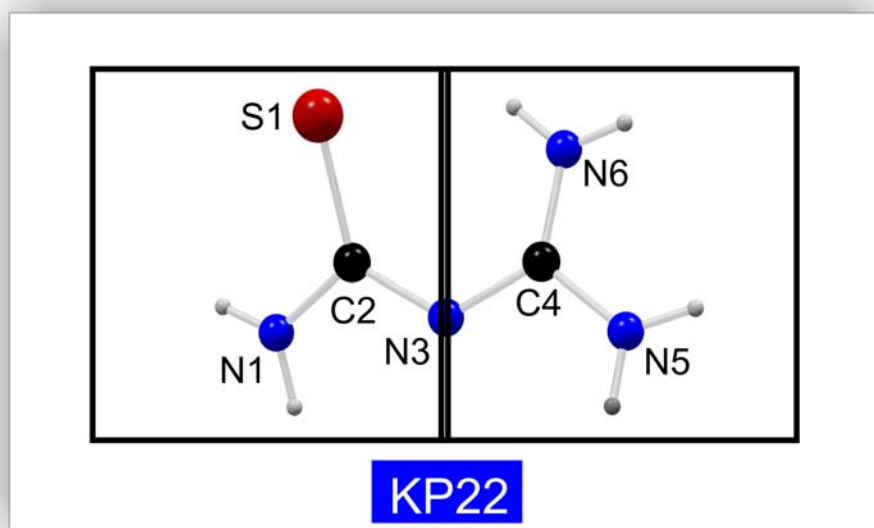


Abbildung 15.12: Kristallstruktur von Amidinothioharnstoff (S = rot); das Molekül ist nicht planar; die Atome N1-C2-S1-N3 und N3-N5-C4-N6 sind jeweils in einer Ebene angeordnet. Der Winkel zwischen den Ebenen liegt bei 14.2°.

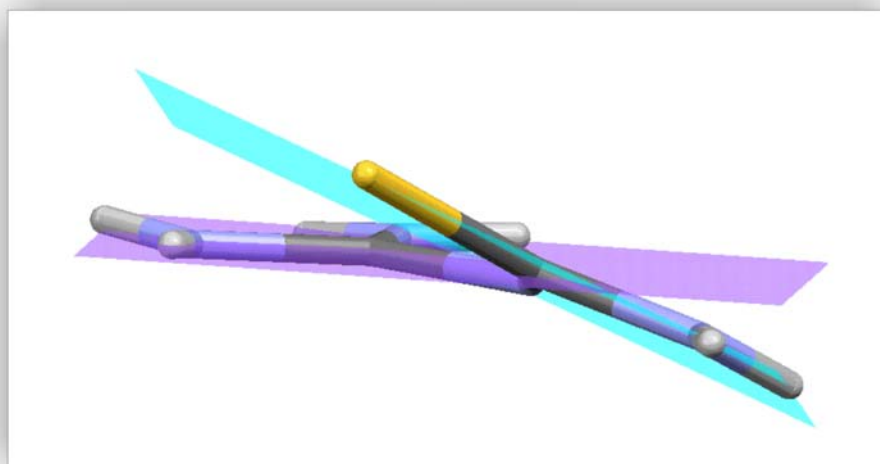


Abbildung 15.13: Das Molekül (Amidinothioharnstoff) von der Seite betrachtet; in der Gaussian-Rechnung ist Amidinothioharnstoff fast planar. Die zwei Ebenen sind dabei leicht um ca. 0.5° gegeneinander gedreht (das Schwefelatom ist gelb dargestellt).

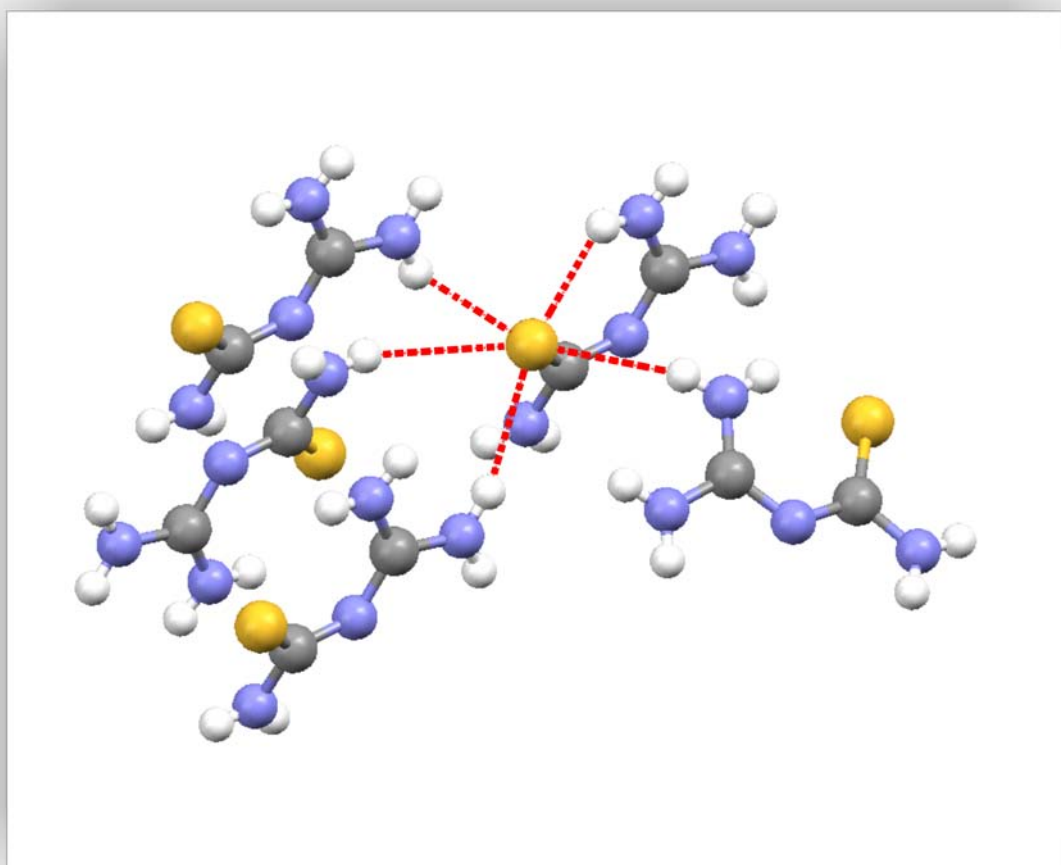


Abbildung 15.14: In diesem Kristallausschnitt sind fünf H-Brückenbindungen zwischen einem Schwefelatom und fünf Aminwasserstoffatomen aufgezeigt. Darunter befinden sich eine intramolekulare H-Brücke und vier intermolekulare H-Brücken.

Die SUPRA-Rechnung für den Komplex zwischen dem Amidinothioharnstoff und Grieseofulvin ist sehr interessant. Unter den zehn besten Konformationen in der SUPRA-Rechnung konnte eine H-Brückenordnung mit einem AA-DDD-Muster aufgefunden werden (Abb. 15.15). Die beste Konformation bildet nur eine gegabelte Wasserstoffbrücke zwischen einem primären Amin, einem sekundären Amin des Amidinothioharnstoffs und dem Sauerstoffatom der Methoxygruppe. Der Amidinothioharnstoff ist coplanar zum 2,3-Dihydrobenzofuran angeordnet, was zu zusätzlichen van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen beiden Komponenten führt. In dieser Konstellation ist der Komplex optimal angeordnet.

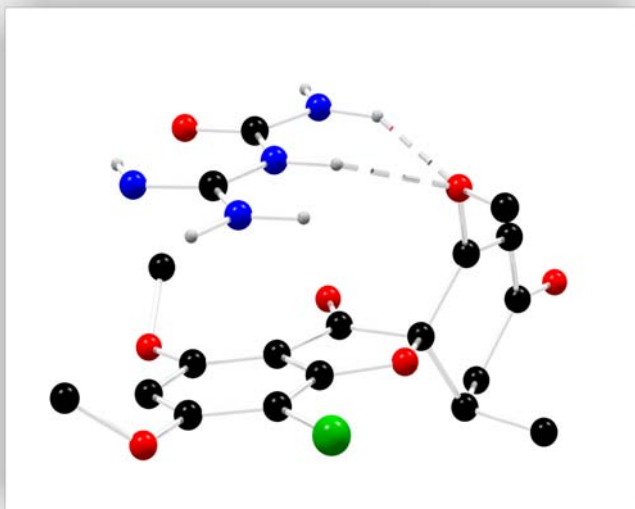


Abbildung 15.15: Die günstigste Komplexkonstellation (aus Griseofulvin und Amidinothioharnstoff) in der SUPRA-Rechnung.

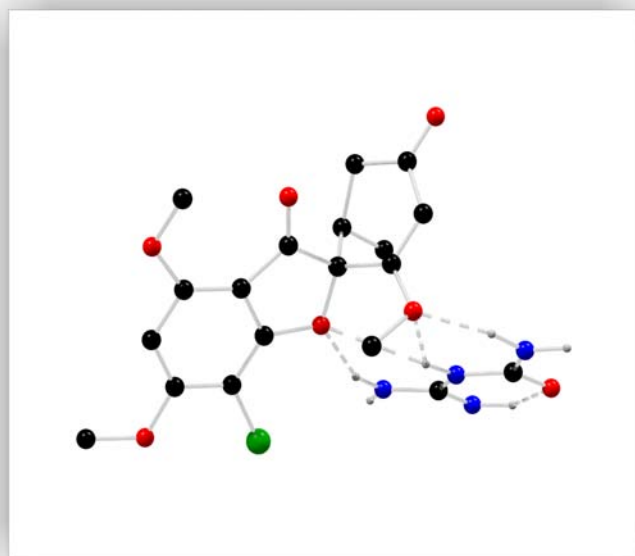


Abbildung 15.16: Unter den zwanzig besten Konstellationen in der SUPRA-Rechnung (aus Griseofulvin und Amidinothioharnstoff).

Die Wasserstoffatome des primären und sekundären Amins bilden mit dem O-Atom der OCH₃-Gruppe gegabelte H-Brückenbindungen. Die gestapelte Anordnung der Moleküle liefert zusätzliche nicht-kovalente Wechselwirkungen für den Komplex in der Gasphase. Zur besseren Übersicht wurden alle Wasserstoffatome entfernt. Ein AA-DDD-Muster ist in dieser Abbildung erkennbar. Hier sind zwei gegabelte H-Brückenbindungen dargestellt. Der dritte Donor an der Methoxygruppe konnte aufgrund des abschirmenden Effekts der Methylgruppe nicht das gewünschte H-Brückenmuster bilden. Aus den bisher durchgeführten Kristallisationsansätzen mit diesen zwei Komponenten sind bislang noch keine Co-Komplexe entstanden. Wir sind zuversichtlich, in naher Zukunft einen der von SUPRA berechneten Komplexe zu synthetisieren.

15.5 Trimethoprim

Trimethoprim ist ein Wirkstoff gegen bakterielle Infektionen (Antibiotikum). Es hemmt die bakterielle Dihydrofolat-Reduktase. Die bakteriostatische oder bakterizide Wirkung von Antibiotika beruht in der Regel auf der Hemmung essenzieller Funktionen oder Stoffwechselprozessen von Mikroorganismen, ohne dabei den Wirtorganismus zu schädigen. Die Verwendung erfolgt vor allem bei Harnwegsinfektionen, Nephritis und der Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Aufgrund der fortgeschrittenen Resistenzentwicklung und der erheblichen Nebenwirkungen werden Sulfonamid-Derivate nicht mehr als Monosubstanz eingesetzt, sondern mit Trimethoprim versetzt. Als Monosubstanzen wirken beide bakteriostatisch, jedoch weist die Kombination aus beiden Medikamenten bakterizide Eigenschaften auf. Die Mischung aus Trimethoprim und Sulfamethoxazol im Verhältnis von 1:5 wird als Cotrimoxazol bezeichnet. Die Kombination der beiden Wirkstoffe erhöht die Wirkung, erweitert das Wirkungsspektrum und verzögert die Resistenzentwicklung [127]. Die Gruppe von G. Giuseppetti, C. Tadini und G. P. Bettinetti hat es geschafft, Komplexe zwischen Trimethoprim und 4-Amino-N-(4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)benzolsulfonamid in Salzform zu kristallisieren [128]. Co-Kristalle von Trimethoprim und Sulfamethoxazol in Form von Salz konnten von Hiroshi Nakai *et al.* kristallisiert und die Struktur bestimmt werden [129]. Die biochemische sowie physiologische Wirkung wird in dieser Arbeit nicht weiter dargestellt. Trimethoprim wurde ausgewählt, weil seine Einsatzgebiete in der Dihydrofolat-Reduktase (Folsäure-Reduktase) und deren Einlagerungen in bestimmten Bereichen der Wirkorte strukturell bekannt sind. Darüber hinaus verfügt Trimethoprim über das passende Donor/Akzeptor-Muster für die Co-Kristallisation mit Glutarimidderivaten. Von den verschiedenen Co-

Kristallisationsansätzen mit Trimethoprim und den Glutarimidderivaten konnten nur drei supramolekulare Komplexe erhalten werden. Das H-Brückenmuster der experimentell bestimmten Co-Komplexe entspricht annähernd dem Muster der durch die SUPRA-Rechnung vorhergesagten Co-Verbindung. Es ist interessant, die Molekülkonformation von Trimethoprim in verschiedenen Verbindungen miteinander zu vergleichen. Diese Analyse wurde vorgenommen, um die Flexibilität von Trimethoprim dahingehend zu verstehen, wie das Molekül auf die Veränderung seiner Umgebung reagiert. Die Strukturen von Trimethoprim und den Komplexen wurden mit MOMO- und SUPRA-Rechnungen ermittelt; die Kristallstruktur der Einzelverbindung sowie einige der supramolekularen Komplexe wurden untereinander verglichen. In Abb. 15.17 ist die günstigste Struktur aus der SUPRA-Rechnung gezeigt. Zwischen Trimethoprim und dem Glutarimid-Derivat liegt nur eine H-Brücke vor. Zur Stabilität dieser Struktur trägt hauptsächlich die van-der-Waals-Wechselwirkung bei. In Abb. 15.18 ist die in der Rangliste der sterischen Energie auf Platz 25 geführte Konformation dargestellt. In dieser Struktur ist das gewünschte Muster der H-Brücken vorhanden. Der Grund für die niedrige Bewertung in der Energierangfolge ist, dass die van-der-Waals-Wechselwirkung in der energetisch günstigsten Konformation (siehe Abb. 15.17) gegenüber der H-Brückenwechselwirkung in dieser Struktur überwiegt.

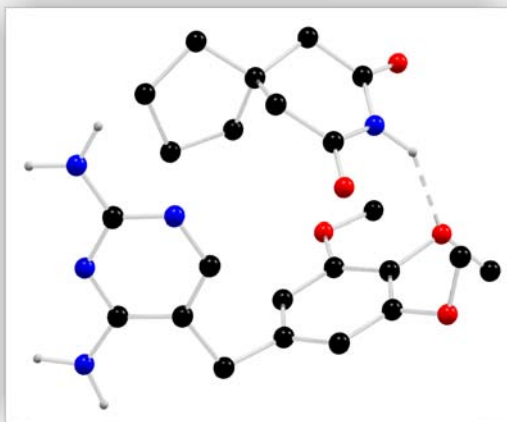


Abbildung 15.17: Energetisch beste Konformation aus der SUPRA-Rechnung

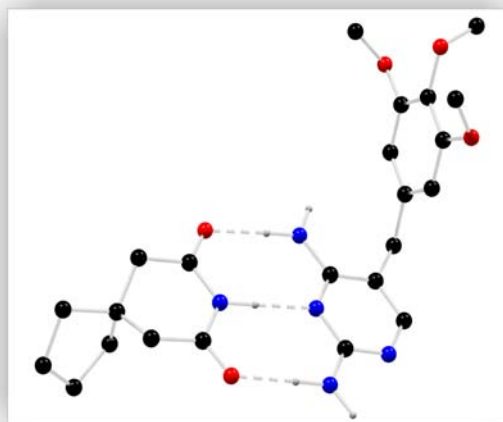


Abbildung 15.18: Rang 25 in der SUPRA-Rechnung

Den Rechnungen zufolge liegt der Energieunterschied zwischen beiden Komplexen bei 21.8 kJ/mol. Im Vergleich der beiden berechneten Komplexe weist die beste Konformation zwar nur eine schwache H-Brücken-Wechselwirkung auf, doch überwiegt der Term der van-der-Waals-Wechselwirkung um ca. 47.6 kJ/mol gegenüber dem auf Platz 25

geführten Komplex. Die besten 30 von dem SUPRA-Programm angegebenen Konformationen sind geometrisch plausibel. Nach der Berechnung konnte mit Hilfe der Co-Kristallisationsversuche dieser Komplex erfolgreich hergestellt werden. Es bildete sich das gewünschte H-Brückenmuster zwischen den beiden Komponenten aus.

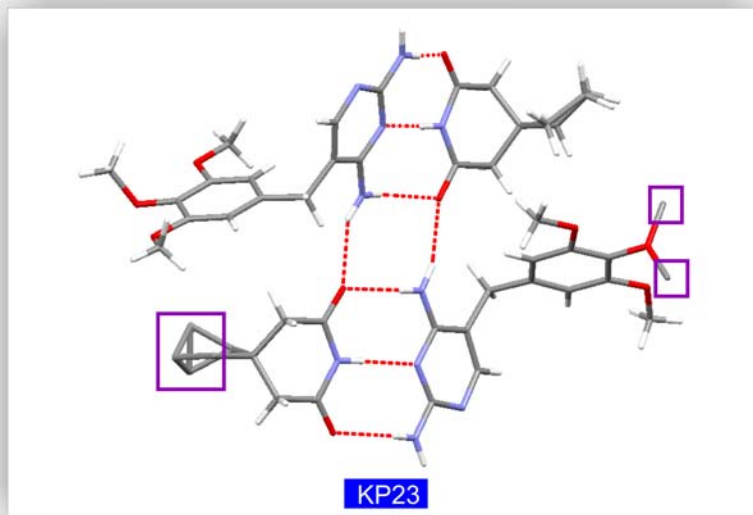


Abbildung 15.19: Kristallausschnitt des Komplexes aus Trimethoprim und ADA1.

Die Kristallstruktur ist fehlgeordnet. Es befinden sich zwei Komplexe in der asymmetrischen Einheit. Die OCH_3 -Methylgruppe und der Fünfring des 3,3-Tetramethylglutarimids sind fehlgeordnet (in Abb. 15.19 violett eingerahmt).

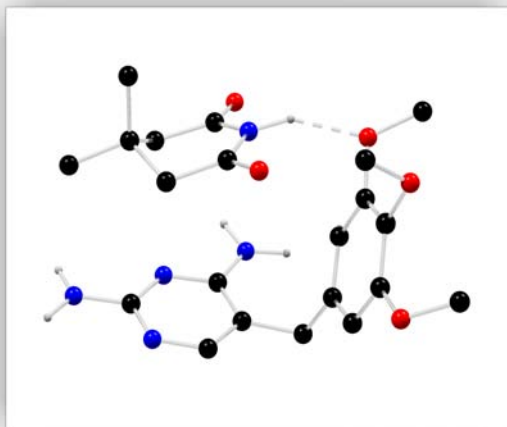


Abbildung 15.20: Günstigster Komplex in der SUPRA-Rechnung.

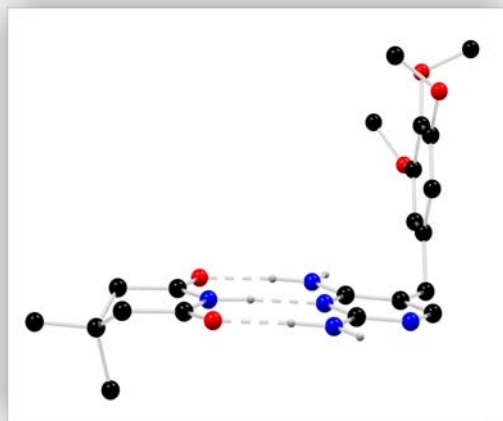


Abbildung 15.21: Achtbeste Konstellation in SUPRA-Rechnung

Für eine bessere Übersicht wurden alle Wasserstoffatome in Abb. 15.20 weggelassen. Beide aromatischen Ringe des Trimethoprim stehen fast senkrecht zueinander. Es bildet sich in dieser Anordnung nur eine Wasserstoffbrücke zwischen beiden Komponenten. Zusätzlich stabilisierend wirken Energieterme der van-der-Waal-Wechselwirkungen zwischen 3,3-Dimethylglutarimid und dem 2,4-Diaminopyrimidin des Trimethoprim. In Abb. 15.21 ist die achtbeste Konformation mit den gewünschten H-Brücken gezeigt. Alle drei H-Brückenbindungen liegen nahezu in einer Ebene. Die Differenz der sterischen Energie für die beiden berechneten Komplexe beträgt insgesamt 12.7 kJ/mol. Der Unterschied der van-der-Waals-Wechselwirkung beträgt 36.8 kJ/mol. Die beiden Methoxygruppen des 1,2,3-Trimethoxyphenyl-Fragments in der Kristallstruktur liegen in der Ebene des aromatischen Rings. Die in der Mitte befindliche Methoxygruppe steht dabei senkrecht zum Phenylring. In der SUPRA-Rechnung zeigen die Methylteile der Methoxygruppen bevorzugt in eine aus der Ringebene herausgedrehte Richtung. Die mittlere Methoxygruppe ist ähnlich wie jene in der Kristallstruktur angeordnet.

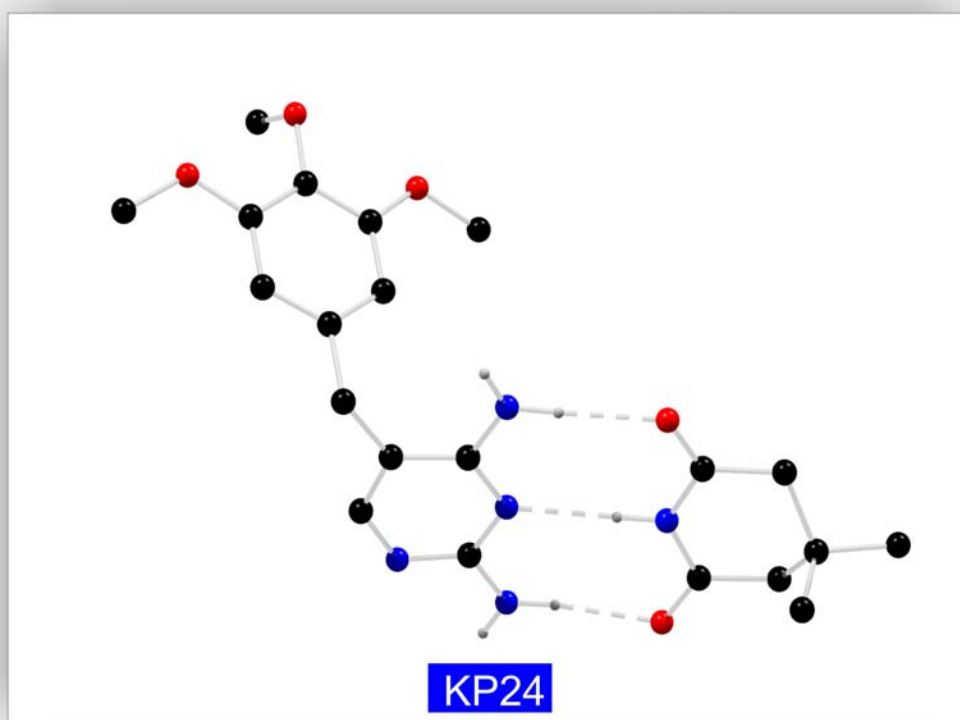


Abbildung 15.22: Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Komplexes aus Trimethoprim und 3,3-Dimethylglutarimid. Das gewünschte H-Brückenmuster hat sich gebildet. Die H-Brücken befinden sich nicht in einer Ebene, sondern liegen leicht verdreht vor.

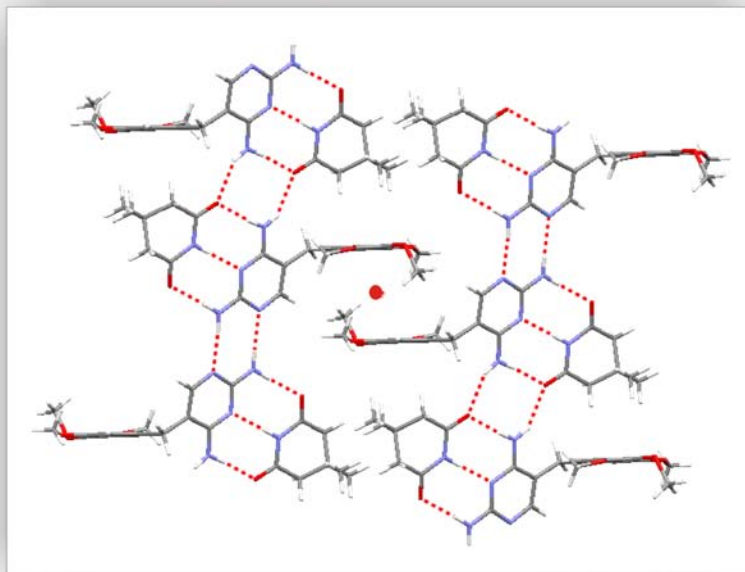


Abbildung 15.23: Ausschnitt aus der Kristallpackung des Komplexes zwischen Trimethoprim und ADA3. Das Zentrum der Abbildung stellt gleichzeitig das Inversionszentrum dar (rot markiert). Trimethoprim bildet mit 3,3-Dimethylglutarimid das gewünschte ADA-DAD-Muster aus.

Für den Komplex zwischen Trimethoprim und Glutarimid wurde auch eine SUPRA-Rechnung durchgeführt. Die sterische Energiedifferenz der beiden Komplexe beträgt 2.4 kJ/mol. Die van-der-Waals Energie der besten Konformation ist um ca. 25 kJ/mol günstiger als die der drittbesten aufgeführten Konformation.

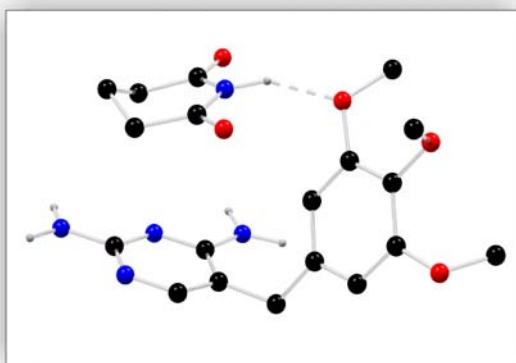


Abbildung 15.24: In der SUPRA-Rechnung energetisch günstigste Konformation mit nur einer H-Brücke und zusätzlichen π - π -Wechselwirkungen.

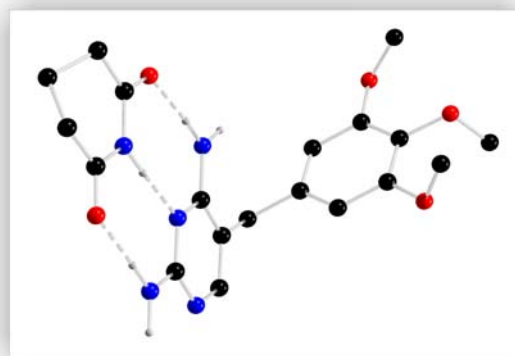


Abbildung 15.25: Der drittbeste Rang in der SUPRA-Rechnung; die Anordnung der Moleküle zeigt die gewünschten H-Brückenwechselwirkungen

Wenn man die Ergebnisse der SUPRA-Rechnungen für alle drei supramolekularen Komplexe vergleicht, so stellt man fest, dass die besten Konformationen aller drei untersuchten Verbindungen mit jeweils nur einer H-Brückenbindung vertreten sind, während die van-der-Waals-Energie in diesen Rechnungen überwiegt.

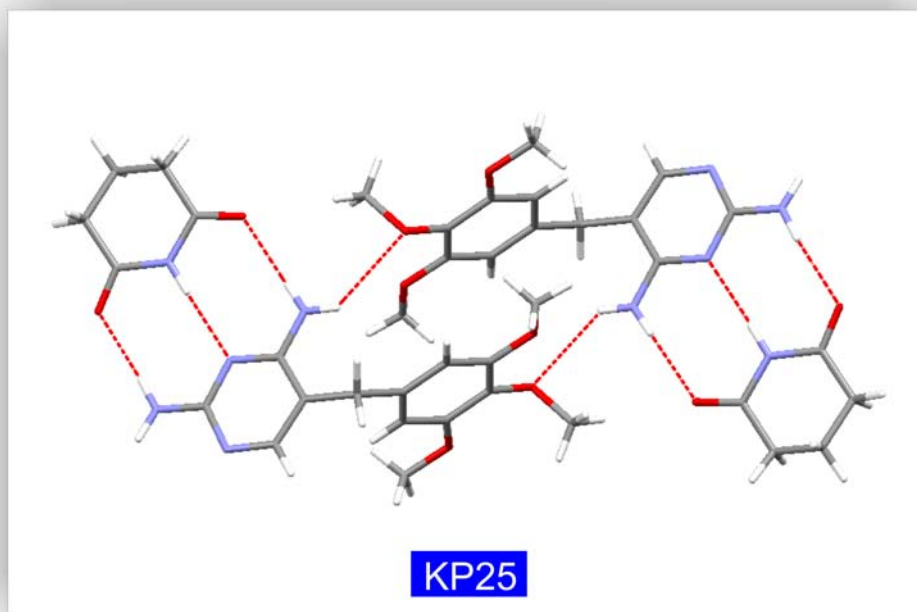


Abbildung 15.26: Ausschnitt aus der Kristallpackung (Komplex aus Trimethoprim und Glutarimid)

Die Darstellung von zwei Komplexverbindungen sollte mit Hilfe der Festkörpersynthese erfolgen. Dabei werden zwei feste Komponenten zusammengegeben und einem Druck von ca. 9 bar ausgesetzt. Unter massiver Druckeinwirkung können neue Verbindungen entstehen. Die beste analytische Methode zur Erkennung einer neuen Substanz ist die Pulverdiffraktometrie (siehe Kapitel 9). Die Anfangskomponenten wurden jeweils einzeln unter verschiedenen Bedingungen vorbereitet. Die Edukte wurden zuvor fein gemörst und anschließend bei 9 bar mit einer hydraulischen Presse unter Druck gesetzt. Die Dauer des Pressvorgangs lag bei 10, 30, 45 bzw. 60 Min. Die Messbedingungen wurden für alle späteren Messvorgänge beibehalten, um die Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Physikalische Veränderungen der Edukte können aufgrund der Veränderungen der Peaklagen oder durch Entstehung neuer Reflexe im Pulverdiagramm erkannt werden. Mit Hilfe dieses Verfahrens gelang jedoch keine Synthese der Komplexverbindungen (Abb. 15.27 und 15.28). Die Pulverdiagramme der beiden Mischungen zeigen keine Anzeichen von chemischen Umwandlungen oder einer möglichen Entstehung neuer Modifikationen. Der 2θ -

Bereich wurde zwischen 5° und 55° abgeschnitten. Es ist bislang nicht eindeutig erklärt, warum die Festkörpersynthese bei einigen Komplexverbindungen nicht funktioniert, obwohl entsprechende Verbindungen auf anderem Weg kristallisiert werden konnten.

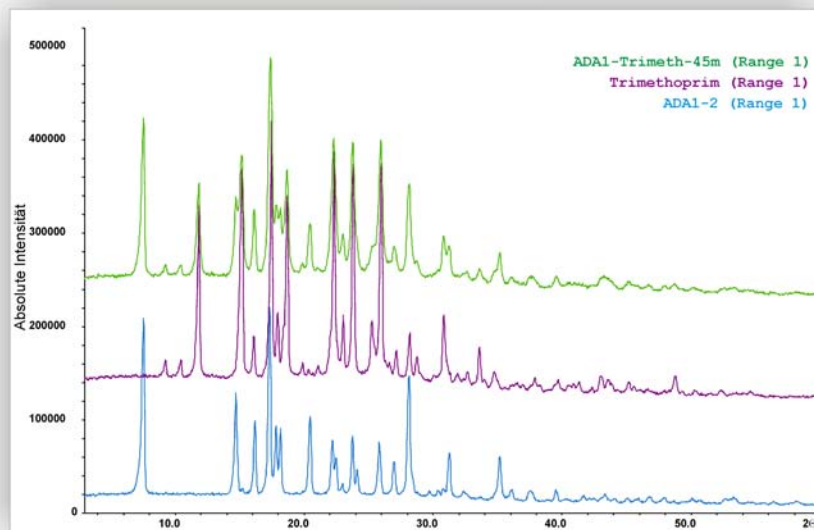


Abbildung 15.27: Pulverdiagramm von der Mischung aus Trimethoprim und 3,3-Tetramethylglutarimid (grün), Trimethoprim (violett) und 3,3-Tetramethylglutarimid (ADA1 in blau dargestellt)

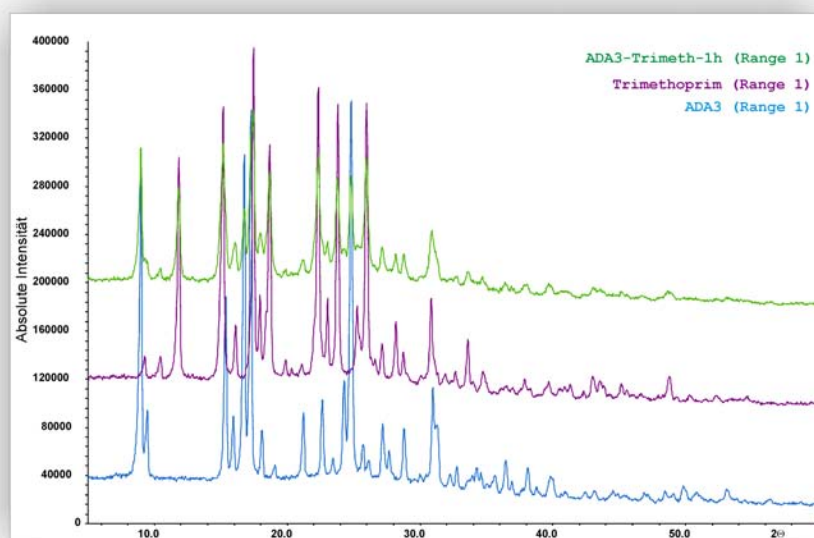


Abbildung 15.28: Pulverdiagramm von der Mischung aus Trimethoprim und 3,3-Dimethylglutarimid (grün), Trimethoprim (violett) und 3,3-Dimethylglutarimid (blau)

Eine Recherche nach bekannten Strukturen des Trimethoprimis wurde mittels der CSD und der PDB vorgenommen. Drei Strukturen des Trimethoprimis sind als Liganden in der PDB und acht in der CSD gefunden worden. Es werden keine geladenen Trimethoprimverbindungen zum Vergleich herangezogen. Diese Strukturen wurden anschließend mit den Trimethoprimstrukturen, die ein Bestandteil der in dieser Arbeit bestimmten supramolekularen Komplexe sind, überlagert. Das Pyrimidinfragment wurde dabei jeweils übereinander gelegt, um die Veränderungen der Geometrie an der Seitenkette hervorzuheben. Trimethoprim kann in diversen chemischen Umgebungen verschiedene Konformationen annehmen und zeigt, wie flexibel das Molekül auf äußere Einflüsse reagieren kann. Die beiden äußeren Methoxygruppen des 1,2,3-Trimethoxy-Phenylfragments liegen fast alle in der Phenylringebene, während die mittig liegende Methoxygruppe je nach chemischer Umgebung senkrecht nach unten oder nach oben in Bezug auf den 1,2,3-Trimethoxy-Phenylring zeigt.

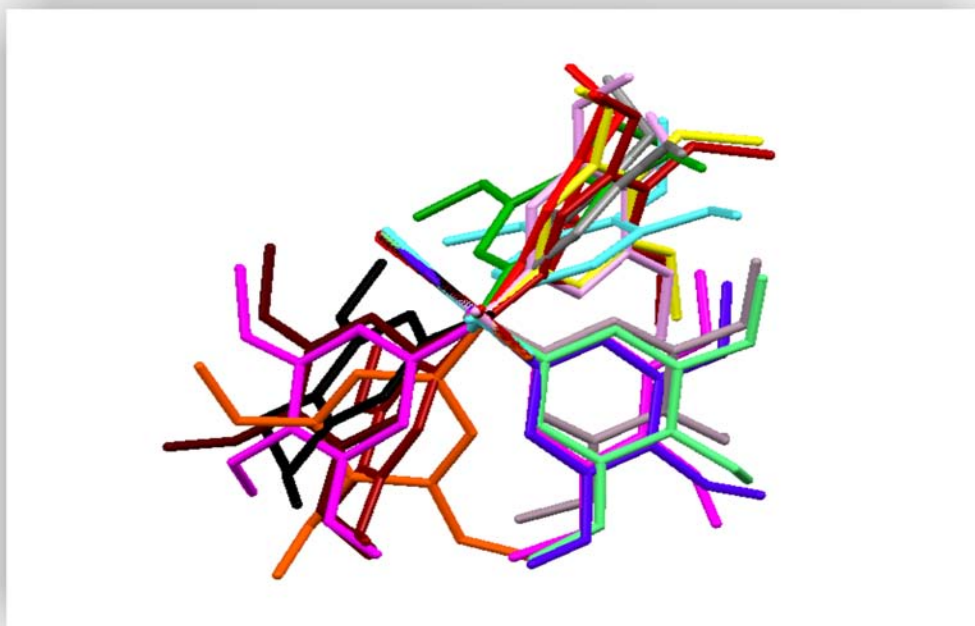


Abbildung 15.29: Sechzehn verschiedene Konformationen von Trimethoprim

In Abb. 15.29 - 15.31 sind sechzehn verschiedene Konformationen von Trimethoprim überlagert. Das Pyrimidin-Fragment wurde als Überlappungsfragment für alle Geometrien angenommen. Man schaut aus dieser Perspektive von oben auf den Pyrimidin-Rest. Es fällt auf, daß die 1,2,3-Trimethoxy-Phenylreste sich nur in drei Quadranten aufhalten.

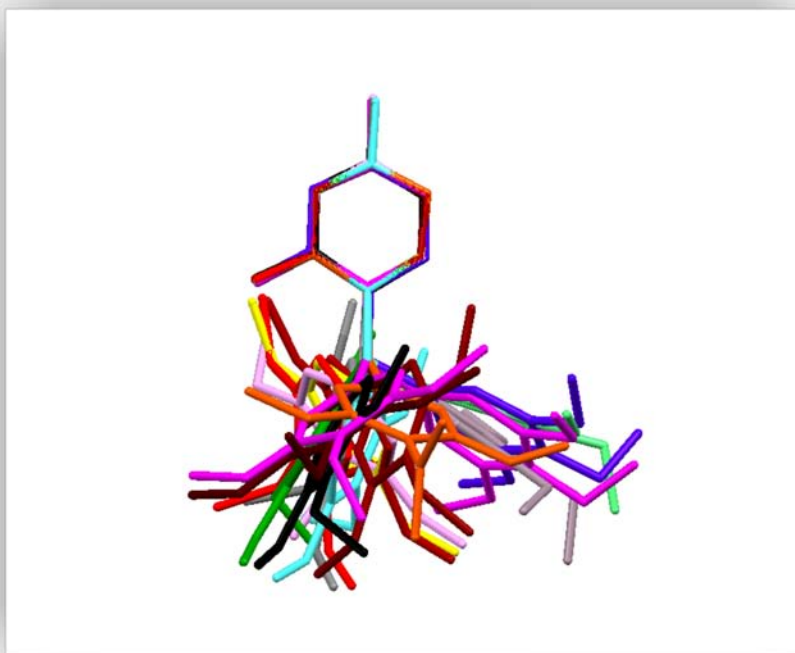


Abbildung 15.30: Von der Seite auf das Pyrimidin-Fragment gesehen.



Abbildung 15.31: Eine andere leicht gekippte Blickrichtung der überlagerten Konformationen.

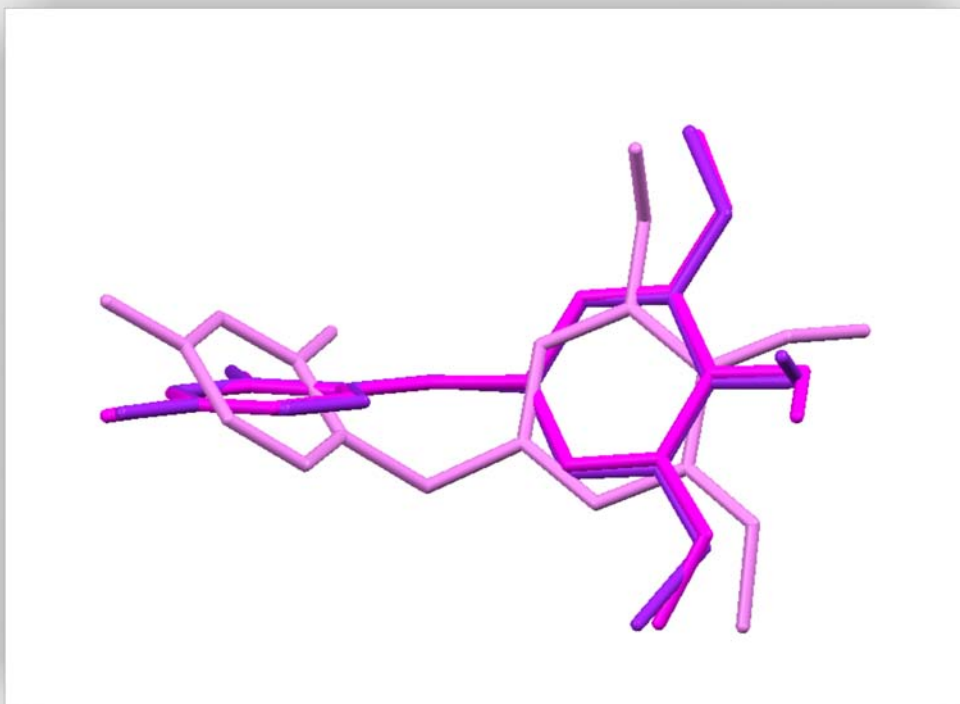


Abbildung 15.32: Die Strukturen von Trimethoprim in den drei Protein-Bindetaschen von 1dg5 (lila), 1dyr (violett) und 2bfm (rosa) wurden zum Vergleich herangezogen (Wasserstoffatome wurden weglassen).

Die Überlagerung der Trimethoprim-Strukturen aus 1dg5 und 1dyr (PDB) ergab einen RMS-Wert von 0.028 \AA (Abb. 15.32). Beide Strukturen weisen, bis auf die mittig angeordnete Methoxygruppe, fast identische Positionen auf. Diese Methoxygruppen sind leicht auseinandergedreht. Die Struktur von Trimethoprim in 2bfm zeigt eine erhebliche Konformationsänderung gegenüber den beiden anderen Trimethoprimstrukturen auf. Zum Vergleich wurde die Trimethoprimstruktur aus 1dg5 mit der von 2bfm verglichen und dabei alle Atome bis auf die Methylgruppe der mittig liegende Methoxygruppe zum Fit herangezogen (RMS-Wert: 1.09 \AA). In allen bisher untersuchten Trimethoprimstrukturen sind die äußeren Methoxygruppen (bis auf die Struktur in 2bfm) fast eben zum Phenylring angeordnet. Die Methylgruppe im Trimethoprim in 2bfm liegt fast senkrecht zur Phenylringebene (94.6°). Aufgrund der veränderten chemischen Umgebung der Protein-Bindetasche vollzieht das Trimethoprim eine Konformationsänderung. Mit Hilfe dieser Bilder konnte die konformationelle Flexibilität von Trimethoprim sehr gut veranschaulicht werden.

15.5.1 Andockstellen von Trimethoprim an seinen Rezeptoren

Von der Entdeckung bis hin zur Aufklärung des Wirkmechanismus von Acetylsalicylsäure durch Sir John Robert Vane waren ca. 100 Jahre vergangen [123]. Zwar glaubte man, die Untersuchungen an der Salicylacetylsäure komplett abgeschlossen zu haben; daher überrascht es, dass vor kurzem noch eine neue Modifikation des Aspirins entdeckt wurde [124]. In diesem Abschnitt werden zwei Beispiele von Trimethoprim an bestimmten Protein-Bindetaschen gezeigt, um einen visuellen Einblick auf mikroskopischer Ebene zu verschaffen (Abb. 15.33).

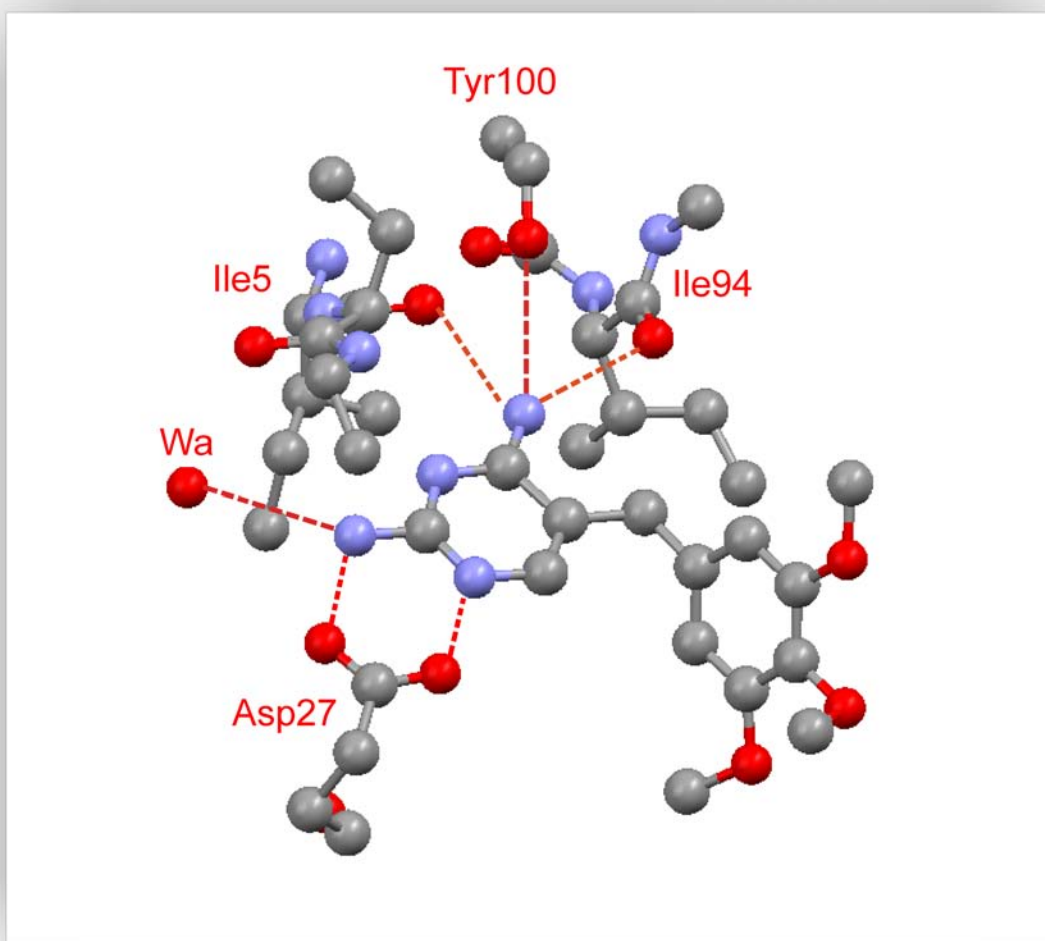


Abbildung 15.33: Darstellung von sämtlichen H-Brückenbindungen zwischen Trimethoprim und der Proteinbindetasche (1dg5). Bindungsabstände zwischen Protonen-Donoren und -Akzeptoren werden durch rot-gestrichelte Linien dargestellt.

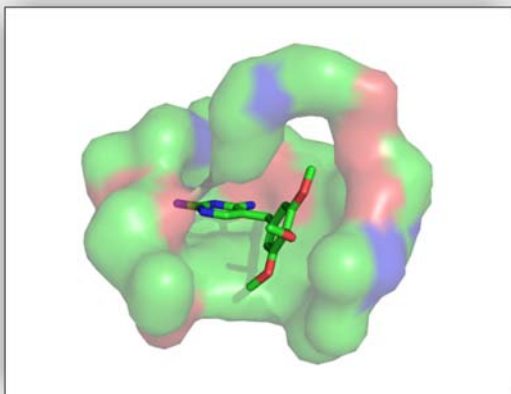


Abbildung 15.34: Trimethoprim in 1dg5

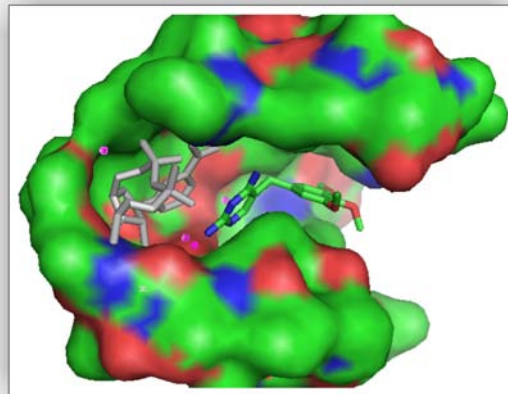


Abbildung 15.35: Trimethoprim in 2bfm

Abb. 15.34 zeigt einen Ausschnitt aus 1dg5 mit Atomen bis 5 Å um Trimethoprim herum. Der Ausschnitt der Proteinstruktur wird als semi-transparente van-der-Waals-Oberfläche gezeichnet. Die Farben der Proteinhülle spiegelt die Atomtypen wider. In Abb. 15.35 ist Trimethoprim in 2bfm dargestellt. Das Co-Enzym ist in der Abbildung grau [130]; die Wassermoleküle sind lila eingezeichnet. Die H-Brückenvernetzung von Trimethoprim in 2bfm wird in Abb. 15.36 veranschaulicht. Der Ausschnitt aus 2bfm zeigt die nicht-kovalenten Bindungen zwischen einem Aminowasserstoffatom des Trimethoprims (TOP) mit einem Sauerstoffatom des Tyrosins (TYR194) sowie einem Sauerstoffatom eines Wassermoleküls.

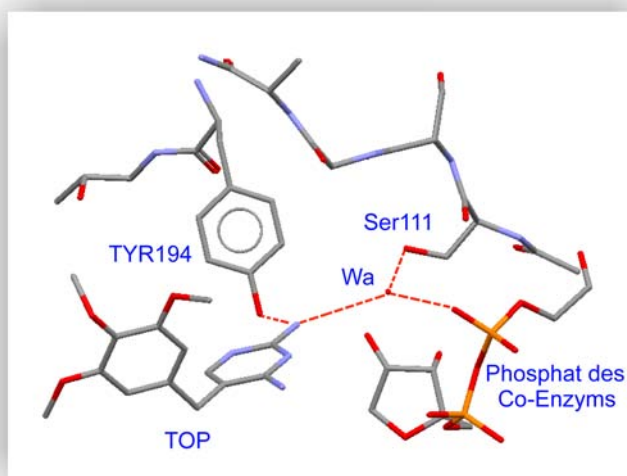


Abbildung 15.36: Ausbildung von H-Brückenbindungen des Trimethoprims in 2bfm

Die Konformation des Trimethoprim ist von der Geometrie der Proteinbindetasche abhängig. In der 3D-Darstellung ist deutlich zu sehen, weshalb die äußere Methoxygruppe aus der Ringebeine herausgedrückt wird. Aufgrund sterischer Hinderung wird diese Gruppe aus ihrer günstigsten Anordnung gebracht, um dadurch die optimale Raumauffüllung im System zu erreichen. Zwischen dem Trimethoprim-Stickstoffatom N2 und dem Tyrosin (Tyr194) des Proteins ist nur eine einzige direkte H-Brückenbindung vorhanden. Ein Wassermolekül ist zwischen Diaminopyrimidin, dem Phosphat des Coenzym und dem Serin (Ser111) eingebettet. Die Art und Weise, wie der Wirkstoff Trimethoprim mit der Proteinbindetasche spezifische H-Brücken-Interaktionen eingeht, kann mit Hilfe von zwei in der PDB vorkommenden Kristallstrukturen gezeigt werden (PDB-Refcode: 1dg5 und 2bfm). Der 2,4-Diaminopyrimidinring trägt vier Bindungsmöglichkeiten für H-Brücken, nämlich zwei Donoren (N2 und N4) und zwei Akzeptoren (N1 und N4), wobei diese Verbindung in 2bfm nur eine klassische Wasserstoffbrücke zwischen dem N2 des Trimethoprim und der Hydroxygruppe des Tyrosins (Tyr194) ausbildet. Das Trimethoprimin, in 1dg5 als TOP-Fragment gekennzeichnet, geht dabei alle denkbaren H-Brückenwechselwirkungen mit den Subfragmenten des Proteins und einem Wassermolekül ein (Abb. 15.35). Am Beispiel des Trimethoprim wurde demonstriert, wie ein Wirkstoff abhängig von der Wechselwirkungsumgebung diverse Konformationen annehmen kann. Die geometrische Flexibilität solcher Moleküle ist nicht immer von großem Vorteil, da diese im Körper aufgrund dieser Eigenschaft an unterschiedliche Andockstellen passen und Nebenwirkungen hervorrufen können. Eine zusätzliche Information, die man aus der Analyse von Trimethoprim in den Proteintaschen gewinnen kann, ist, dass der hydrophobe Effekt eine nicht unbedeutende Rolle bei der Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkung spielt. Die H-Brückenbindungen mögen zwar als Anker für bestimmte Wirkstoffe an den Bindetaschen fungieren, aber für die Form bzw. Geometrie des Wirkstoffes in der Bindetasche sind überwiegend hydrophobe Wechselwirkungen verantwortlich.

15.6 Schlussfolgerungen

Von den Co-Kristallisationsversuchen zwischen diversen Wirkstoffen und den dazu passenden Gegenständen sind bislang nur Co-Kristalle zwischen Trimethoprim und drei verschiedenen Gegenständen der Glutarimidderivate synthetisiert worden. Die Kristallisation mit anderen Glutarimidderivaten konnte nicht dieselben Erfolge aufweisen. Die Vorhersage von Wirkstoff/Rezeptor-Wechselwirkungen durch den Beitrag der H-Brücken-

bindungen ist im Allgemeinen schwer, da diese alleine nichts über die Substratbindung aussagen. Die H-Brücken sind nicht die einzige Triebkraft für das Andocken von Wirkstoffen an Rezeptoren, doch kann diese Arbeit eine Brücke zwischen der chemischen und pharmazeutischen Fachrichtung im Hinblick auf die Wechselwirkung der molekularen Strukturen schlagen. Die Interaktion zwischen Wassermolekülen und dem Wirkstoff/Rezeptor-System, die in biologischen Systemen von großer Bedeutung ist, wurde hier außer Acht gelassen, da in dieser Arbeit ausschließlich die Geometrien der H-Brückenanordnungen zwischen den beiden Protagonisten – dem Ligand und dem Rezeptor – von Interesse sind. Es ist bekannt, dass die meisten durch RSA bestimmten Proteinstrukturen aufgrund der experimentellen Daten zur Elektronendichte nur ungenau beschrieben werden können. Während die hydrophoben Anteile der Proteinbindetaschen die Form und Gestalt der Wirkstoffe bestimmen, dienen H-Brücken als Anker an bestimmten Wirkorten, damit diese Wirkstoffe auch ihre Wirkeffizienz entfalten können. Das computergestützte Design neuer Wirkstoffe spielt in der Arzneimittelforschung eine wichtige Rolle. Es gibt kommerzielle Programme, wie z.B. AMBER, OPLS, CHARM, GROMOS etc., die die Interaktionen zwischen Liganden und Wirkstoffen sehr gut wiedergeben. Diese Programme sind in der Lage, Solvationseffekte in ihre Rechnungen mit einzubeziehen, und können dadurch das reale Verhalten besser beschreiben. Nichtsdestotrotz ist der Entwurf von neuen Wirkstoffen ohne die menschliche Institution nicht machbar. Im Großen und Ganzen geht es darum, Medikamente herzustellen, um diese dann ganz gezielt und nebenwirkungsfrei an ihren Wirkorten im Körper anzuwenden. Die Lösung einer solchen Aufgabenstellung kann nur von allen naturwissenschaftlichen Disziplinen gemeinsam angegangen werden.

16 Experimenteller Teil

16.1 Chemikalien

Die Chemikalien wurden als p.a. Ware von den Firmen Alfa Aesar, Fluka, Acros Organics, Merck und von Fagron GmbH Co. KG geliefert und wurden ohne weitere Aufreinigungsschritte eingesetzt. Im Fall von 2,6-Diaminopyridin wurde die Substanz nach der Sublimationsmethode aufgereinigt. Verwendete Lösungsmittel wurden als Trockenware vom Händler gekauft und direkt in den Reaktionen eingesetzt. Für die Co-Kristallisationsansätze bedurfte es keine weiteren Absolutierungsschritte. Zur Charakterisierung, Strukturbestimmung und Untersuchung auf mögliche Wechselwirkungen von Verbindungen wurden verschiedene Analysemethoden eingesetzt.

16.2 Einkristalldiffraktometrie

Alle in dieser Arbeit gelösten Strukturen wurden auf dem STOE-IPDS II-Zweikreisdiffraktometer gemessen. Die Parameter wie Messzeit bzw. Detektorabstand für die Datensammlung wurden abhängig von den Streueigenschaften des Einkristalls ausgewählt. Die Schrittweite für den ω -Scan wurde konstant bei 1° gehalten. Die Zellverfeinerung sowie die Datenreduktion und Integration wurden mit Hilfe des Programms X-AREA ausgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zur Strukturlösung, Strukturverfeinerung und zur visuellen Darstellung das Programmpaket SHELXTL-97 [131] verwendet. Die Daten über Reflexintensitäten und die Elementarzelle aus der Datensammlung wurden anschließend mit dem XPREP-Programm eingelesen. Mit Hilfe der systematischen Auslöschungen im reziproken Raum konnten so die Kristallsymmetrie und die Raumgruppe bestimmt werden. Die Strukturlösung aller Verbindungen erfolgte mit dem Programm XS [132], wobei alle Strukturen mit Direkten Methoden gelöst wurden. Mit dem Programm XP ließ sich die Struktur graphisch darstellen. Anschließend erfolgte die Verfeinerung der Struktur mit dem Programm XL, wobei die Methode der „Kleinsten Fehlerquadrate“ angewendet wurde. Die Nicht-Wasserstoffatome wurden isotrop verfeinert, darauffolgend

wurde eine anisotrope Verfeinerung für alle Nicht-Wasserstoffatome vorgenommen. Die Positionen der Wasserstoffatome wurden mit Hilfe der Differenzfouriersynthese ermittelt. Ansonsten erfolgte die Verfeinerung der Wasserstoffatome durch Setzen an ideale Positionen mit einem konstanten Auslenkungsparameter nach dem Reitermodell.

16.3 Pulverdiffraktometrie

Die Messungen der Pulverdiagramme wurden an einem STOE STADI P-Diffraktometer durchgeführt. Die Proben wurden in eine Glas-Kapillare mit einem Durchmesser von 0,7 mm gefüllt und anschließend auf einem Goniometerkopf montiert. Die Intensitäten wurden über einen IP-PSD im Winkelbereich von 0.65° bis 74.63° [2 θ] in $0,03^\circ$ -Schritten bei einer Gesamtmesszeit von 4800 Sekunden bestimmt. Die Messung wurde mit der Cu-K_{α_1} -Röntgenstrahlen durchgeführt.

16.4 Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte der Produkte wurden mit dem Gerät Melting Point B-450 der Firma Büchi gemessen.

16.5 IR-Messungen

Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrometer FT/IR-420 (Fourier Transform Infrared Spectrometer) von der Firma JASCO aufgenommen. Der Wellenzahlbereich der Spektren lag zwischen 4000 und 400 cm^{-1} . Ebenso wurden die IR-Spektren auf einem FT-IR 8300 der Firma Shimadzu gemessen. Der Wellenzahlbereich der Spektren lag ebenfalls zwischen 4000 und 400 cm^{-1} . Die IR-Messungen können komponentenabhängig auf zwei unterschiedliche Arten durchgeführt werden, dabei werden die Proben entweder als Flüssig- oder Festkörper-IR gemessen. Da es sich in den Untersuchungen hauptsächlich um starke H-Brücken, wie $\text{O-H}\cdots\text{O}$, $\text{O-H}\cdots\text{N}$ bzw. $\text{N-H}\cdots\text{N}$ handelt, liegt das Augenmerk der Auswertung der IR-Spektren nur auf der Verschiebung der Carbonylschwingungsbande bzw. der N-H-Verschiebung. Wegen der scharfen Absorptionsbanden der Carbonylstreckschwingung wurde diese in der Arbeit als Referenz bzw. Bezugspunkt für die Wellenzahlverschiebung herangezogen.

16.6 Kristallisationsmethoden

Synthetisch hergestellte Feststoffe werden in der Regel durch Kristallisation oder Fällung aus Lösungen erhalten. Gesteuert wird die Kristallisation im wesentlichen durch die Löslichkeit und Übersättigung. Die Übersättigung läßt sich durch verschiedene Einflüssen wie Temperaturerniedrigung, Verdampfen oder Lösungsmitteländerung erzielen und beeinflusst die Keimbildung und Wachstumsgeschwindigkeit. Die Kenntnis dieser beiden physikalischen Phänomene bildet die Voraussetzung für die optimale Steuerung von Kristallisationsprozessen, so dass die Konzentration zwischen Löslichkeit und Überlöslichkeit im metastabilen Bereich pendelt. Es gibt viele Kristallisationsverfahren, die in unterschiedlichen Bereichen und bei verschiedenen Bedingungen eingesetzt werden. Für die Co-Kristallisation von kleinen organischen Molekülen werden jedoch vor allem zwei Methoden eingesetzt. Die isothermale Verdampfungsmethode ist die gängigste Technik, die in dieser Arbeit angewendet wurde. Fast in allen Versuchen wurden Verbindungen nach bestimmten Molverhältnissen abgewogen und danach Lösungsmittel in bestimmten Mengen zugegeben. In den meisten Fällen wurde bei den Co-Kristallisationsansätzen nur mit kleinen Mengen (in mmol-Bereich) gearbeitet; dabei wurde so vorgegangen, dass die Lösungsmittel mit einer Pasteur-Pipette tröpfchenweise zugegeben wurden, bis die Substanzen vollständig gelöst waren. Bei schwerlöslichen Verbindungen versuchte man die Substanzen durch Erwärmen in Lösung zu bringen. Versuche mit instabilen Verbindungen wurden in Schlenkkolben unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Diffusionsmethode ist auch eine sehr geläufige Technik, die aber im Rahmen dieser Arbeit kaum zum Einsatz kam. Bei der Probenvorbereitung wurden jeweils drei Co-Kristallisationsproben angesetzt. Diese Ansätze wurden bei drei verschiedenen Temperaturen zum Kristallisieren ausgesetzt (bei 4° im temperierten Kühlschrank, bei Raumtemperatur und bei 50° im Trockenschrank). Es wurden anfänglich Experimente durchgeführt, bei denen eine der Ausgangsverbindungen in flüssiger Form vorlag. Die Co-Kristallisationsansätze dieser Art lieferten im gesamten Verlauf der Untersuchung kein vielversprechendes Ergebnis.

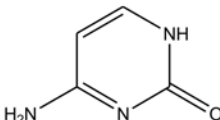
16.7 Lösungsversuche

Für jede Ausgangsverbindung wurde auf geeignete Lösungsmittel getestet, wobei mehr als 18 Lösungsmittel (Tabelle 16.1) zur Auswahl standen. Es wurden generell Lösungsmittel bevorzugt, die keine polaren Eigenschaften bzw. keine polaren funktionellen Gruppen aufweisen, um mögliche Komplikationen bei Co-Kristallisationsprozessen (siehe Ka-

pitel 6) zu vermeiden. In einigen Fällen ist es unvermeidbar, polare Lösungsmittel zu verwenden, da schwerlösliche Verbindungen keine andere Möglichkeit lassen. Alle Co-Kristallisationsansätze wurden unter neutralen Bedingungen (neutraler pH-Wert) durchgeführt. Saure und basische Milieus wurden vermieden, weil unter den genannten Bedingungen das gewünschte H-Brückenmuster für die Co-Kristallisation durch Protonierung bzw. Deprotonierung verändert worden wäre. In Tabelle 16.1 sind Lösungsversuche der Ausgangsverbindungen am Beispiel des Cytosins gezeigt.

AAD1

Chemikalie : Cytosin [4-Amino-2-hydroxypyrimidin]
Aggregatzustand : fest
Molmasse : 111.1 g/mol
Summenformel : C₄H₅N₃O
Schmelzpunkt : > 300°



Strukturformel :

CSD: CYTSIN/CYTSIN01
Raumgruppe: P212121
Zellparameter:
A: 13.041 B: 9.494 C: 3.814
Alpha: 90.0 Beta: 90.0 Gamma: 90.0

Lösungsversuche

Ether	: -	Wasser	: 0 (l.b.E.)
Propanol	: -	Dichlormethan	: -
EE	: -	THF	: -
Acetonitril	: -	Toluol	: -
Dioxan	: -	DMF	: 0 (l.b.E.)
Xylene	: -	N-Methylmorpholin	: -
Chloroform	: -	N-Methylmorpholin N-Oxid	: 0 (l.b.E.)
DMSO	: 0 (l.b.E.)		
DMAC	: -		
NMP	: -		
Morpholin	: 0 (l.b.E.)		
Methanol	: -		
Hexan	: -		
Aceton	: -		

Tabelle 16.1: Die Löslichkeit von Cytosin wurde in achtzehn diversen Lösungsmitteln untersucht: + (gut löslich), ++ (sehr gut löslich), 0(l.b.E bedeutet löslich beim Erwärmen), - (schlecht löslich).

16.8 Durch Schmelzen zum Co-Kristall?

Die Schmelzmethode wurde in Teilen dieser Arbeit in Betracht gezogen, jedoch sehr früh aufgegeben. Für die Schmelzmethode wurde eine Heizplatte als Wärmequelle verwendet. Die Glühröhrchen wurden mit den Ausgangsverbindungen im Molmengenverhältnis gefüllt und anschließend in einem Ölbad bis zum Schmelzen erwärmt. In einigen Verbindungen konnten Farbänderungen beobachtet werden. Für eine Einkristallanalyse ist dieses Verfahren zur Co-Kristallation nicht geeignet. Im Gegensatz zum Schmelzen wäre die Sublimationsmethode zum Co-Kristallisieren von Multikomponenten noch denkbar.

17 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von nicht-kovalenten supramolekularen Komplexen, um nachfolgend aus den Kristallstrukturen dieser Verbindungen bessere Einsichten über die H-Brückenwechselwirkungen zwischen den organischen Molekülen zu erlangen. Um an dieses Ziel zu kommen, wurde ein Konzept zur gezielten Synthese von supramolekularen Komplexen entwickelt. Die Steuerung des Co-Kristallisationsprozesses ist keine einfache Aufgabe, deshalb darf der Verlauf einer solchen Synthese von nicht-kovalenten Verbindungen nicht einfach dem Zufall überlassen werden. Der Start erfolgt mit einer gründlichen Auswahl der Verbindungen durch Intuition mit Hilfsmitteln (Chemikalienkataloge und chemische Datenbanken). In einem Selektionsabschnitt werden chemische Datenbanken, analytische Methoden und rechnergestützte Programme zu Hilfe genommen. Aussichtsreiche Kandidaten werden mit dem Programm SUPRA getestet; so zeigt sich, ob das gewünschte H-Brückenmuster prinzipiell realisierbar ist. Auch die verschiedenen Vorproben zum Test auf H-Brücken gebundene Komplexe (siehe Kapitel 8 und 9) liefern wertvolle Informationen. Mit den so ausgewählten Kandidaten wurden schließlich Kristallisationsversuche angesetzt. Falls möglich können Strukturvorhersagen der jeweiligen Komplexe mit Hilfe von Strukturvorhersageprogrammen getroffen werden (siehe Kapitel 7). Die erhaltenen Co-Kristalle werden anschließend am Einkristalldiffraktometer gemessen und darauf folgend die Kristallstrukturen gelöst. Um die Reaktionsbedingungen zur Bildung von bestimmten supramolekularen Komplexen kontrollieren zu können, wurden die Gitterenergie des Komplexes berechnet und die Schmelzpunkte bestimmt. Mit Kenntnis der Gitterenergie des Komplexes, der Edukte bzw. der Pseudokomplexe kann die Reaktionsbedingung so eingestellt werden, dass nur eine bestimmte Verbindung bei einer vorgegebenen Reaktionsbedingung auskristallisiert. Der Einfluss bzw. die Auswahl von Lösungsmitteln darf bei Co-Kristallisationsprozessen nicht vernachlässigt werden.

Der erste Abschnitt dieser Arbeit befasst sich mit der Synthese von supramolekularen Komplexen aus Komponenten, die ausschließlich zwei Protonen-Akzeptoren bzw.

zwei Protonen-Donoren (AA-DD-Muster) beinhalten. Die fehlgeschlagenen Experimenten passen zur Trefferquote dieser Verbindungsklasse in der CSD. Der Grund für diesen Misserfolg ist grundsätzlich auf die geometrische Anordnung der freien Elektronenpaare der Akzeptoren zurückzuführen. Sind Sauerstoffatome an solchen H-Brückenmustern als H-Akzeptoren beteiligt, ist es oft nicht möglich, eine lineare Anordnung der H-Donorengruppe mit diesen Sauerstoffatomen als Akzeptoren zu bewerkstelligen. Nach erfolglosen Bemühungen wandten wir uns Verbindungen zu, die mindestens drei Akzeptoren bzw. Donoren im jeweiligen Molekül aufweisen. Für dieses Experiment wurden zunächst starre, kleine organische Moleküle ausgesucht. Das AAA-DDD-Muster konnte im gesamten Verlauf dieser Arbeit nicht hergestellt werden. Es ist nicht leicht, eine Verbindung zu synthetisieren, bei der alle H-Akzeptorgruppen auf einer Seite benachbart angeordnet sind. Eine Literaturaussage, dass Verbindungen mit dem AAA-DDD-Muster die stabilsten aller dreifach gebildeten Wasserstoffbrückenbindungen sind, konnte daher nicht experimentell verifiziert werden.

Unsere Gruppe hat daraufhin versucht, die bekannten H-Brückenmuster aus den Watson-Crick-Basenpaarungen (AAD-DDA) sowie das ADA-DAD-Muster nachzuahmen. Nur mit dem Muster ADA-DAD konnten Erfolge erzielt werden. Die entsprechenden Komplexe konnten nicht nur erfolgreich synthetisiert, sondern auch durch die Einführung sterisch anspruchsvoller Substituenten die Bildung von unerwünschten Wasserstoffbrückenmustern gezielt verhindert werden.

Nachdem die Synthese von zahlreichen Komplexen gelang, sind wir zu pharmazeutischen Wirkstoffen übergegangen. Mit diesem Schritt soll eine Brücke zur Pharmazie geschlagen werden. Vier pharmazeutische Wirkstoffe mit definiertem Wasserstoffbrückenmuster wurden ausgesucht und anschließend mit den passenden Gegenstücken zur Kristallisation angesetzt. Nur für Trimethoprim konnten Co-Kristalle erhalten werden. Mit diesem Wirkstoff konnte anschließend gezeigt werden, wie sich Moleküle in bestimmten chemischen Umgebungen im Festkörper anpassen und ihre geometrische Anordnung ändern, um die bestmöglichen Wechselwirkungen zu erreichen. Sämtliche Kristallstrukturen von Trimethoprim, die in der CSD in neutraler Form aufzufinden sind, demonstrieren, wie flexibel diese Verbindung in Abhängigkeit von der Umgebung ihre Konformation ändert.

In dieser Arbeit konnte auch gezeigt werden, wie Kristallisationsbedingungen verändert werden sollten, um den gewünschten Komplex herstellen zu können. Die Schmelzpunktbestimmung sowie die Kombination mit der Gitterenergie dienten dazu, für die gege-

benen Verbindungen die passenden Bedingungen für den Kristallisationsprozess zu ermitteln. Die Schmelztemperaturen von drei in der Struktur ähnlichen Komplexen liegen jeweils zwischen den Schmelztemperaturen ihrer Ausgangsverbindungen, was zu der Annahme verleitet, dass bei höheren Temperaturen die Verbindungen mit höheren Schmelztemperaturen und somit stabileren Kristallgittern bevorzugt gebildet werden. Wird die Temperatur gesenkt, so könnten alle Formen von Kristallen (die der Edukte, Pseudokomplexe und der supramolekularen Komplexe) in einer einzigen Probe anfallen. Um die Gültigkeit dieser Annahme zu überprüfen, bedarf es der Durchführung von Pulveraufnahmen der gesamten Proben. Diese konnten aufgrund der geringen Mengen an Kristallsubstanz nicht realisiert werden.

In Zukunft wird das Augenmerk besonders auf die Erforschung von supramolekularen Komplexen mit anspruchsvolleren Freiheitsgraden gelegt. Diese Komplexe sollen mehrere Rotationsfreiheitsgrade besitzen bzw. aus mehr als vier H-Brücken komplementär zusammengesetzt sein. Darüber hinaus ist unsere Gruppe immer noch bemüht, Komplexe zu co-kristallisieren, die am Ende die Muster bzw. die Konstellationen aufweisen, die von vornherein konzeptionell ausgearbeitet wurden.

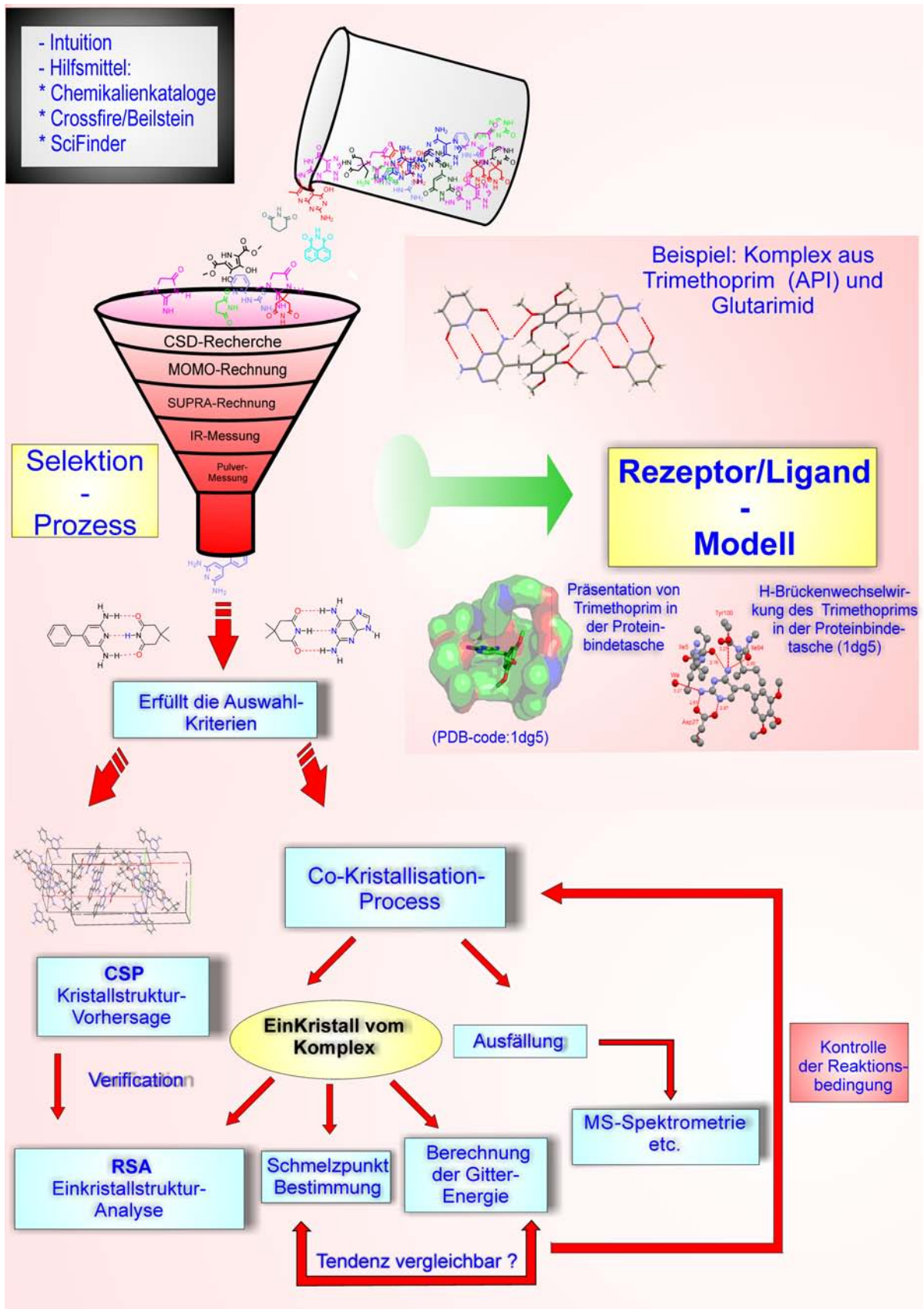


Abbildung 17.1: Das Konzept

18 Tabellen mit kristallographischen Daten von allen Verbindungen

- Alle ausführlichen Informationen über die hier aufgelisteten Kristallstrukturen sind in einer separaten CD im Anhang beigelegt.

Identifikationscode	KP1	
Zellparameter	$a = 7.264(1)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 20.256(3)\text{\AA}$	$\beta = 109.13(3)^\circ$
	$c = 11.082(2)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	2.91° bis 25.83°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-8 \leq h \leq 8, -24 \leq k \leq 24, -13 \leq l \leq 13$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Z	4	
Volumen	1540.55 Å ³	
gemessene Reflexe	20811	
unabh. Reflexe	2885 [$R_{\text{int}} = 0.035$]	
Daten/Restraints/Parameter	2885/0/216	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.045, wR2 = 0.099	
Restelektronendichte _(max, min)	0.15 und -0.21 Å ⁻³	

Tabelle 18.1: Kristallographische Daten von Verbindung KP1

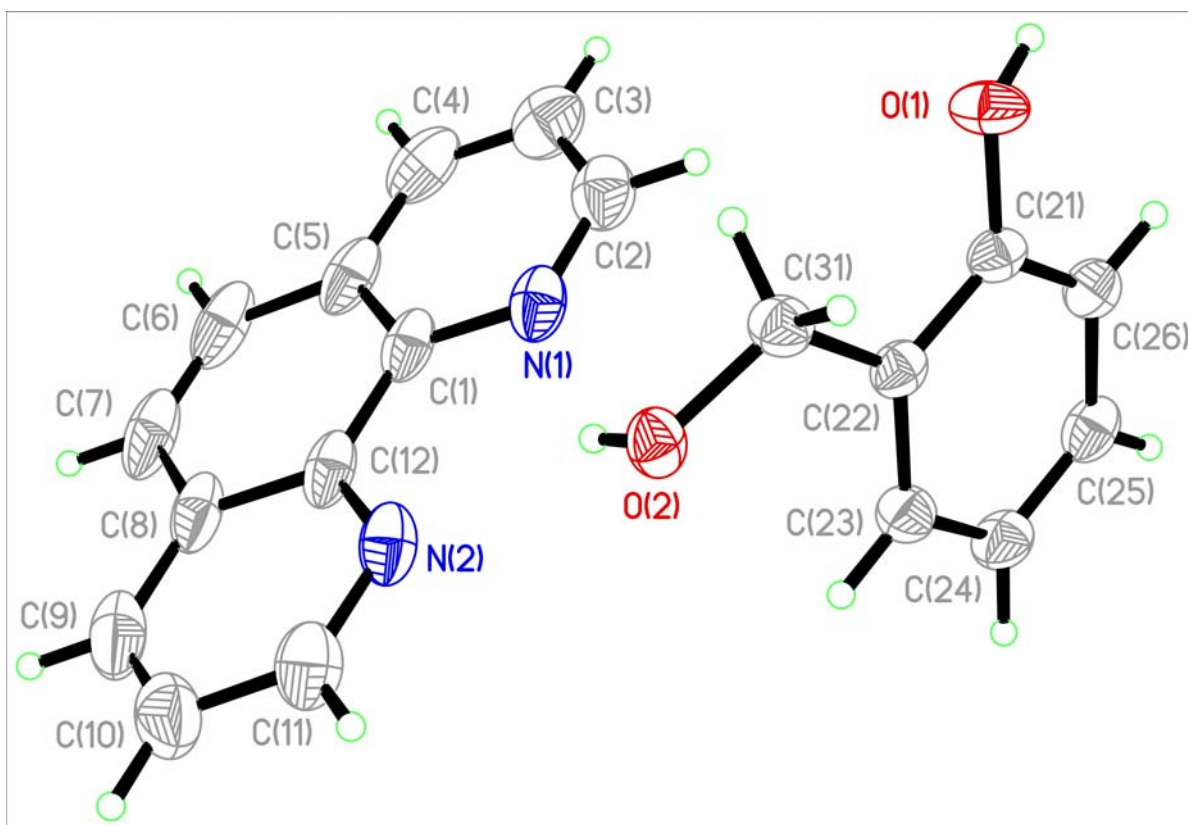


Abbildung 18.1: Molekülstruktur von Verbindung KP1 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP2	
Zellparameter	$a = 12.823(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8.266(2) \text{ \AA}$	$\beta = 96.62(3)^\circ$
	$c = 13.697(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O})(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.35° bis 25.74°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-15 \leq h \leq 15, -9 \leq k \leq 9, -16 \leq l \leq 16$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$	
Z	4	
Volumen	1442.13 Å ³	
gemessene Reflexe	18650	
unabh. Reflexe	2612 [$R_{\text{int}} = 0.068$]	
Daten/Restraints/Parameter	2612/0/210	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.060, wR2 = 0.133	
Restelektronendichte _(max, min)	0.26 und -0.31 Å ⁻³	

Tabelle 18.2: Kristallographische Daten von Verbindung KP2

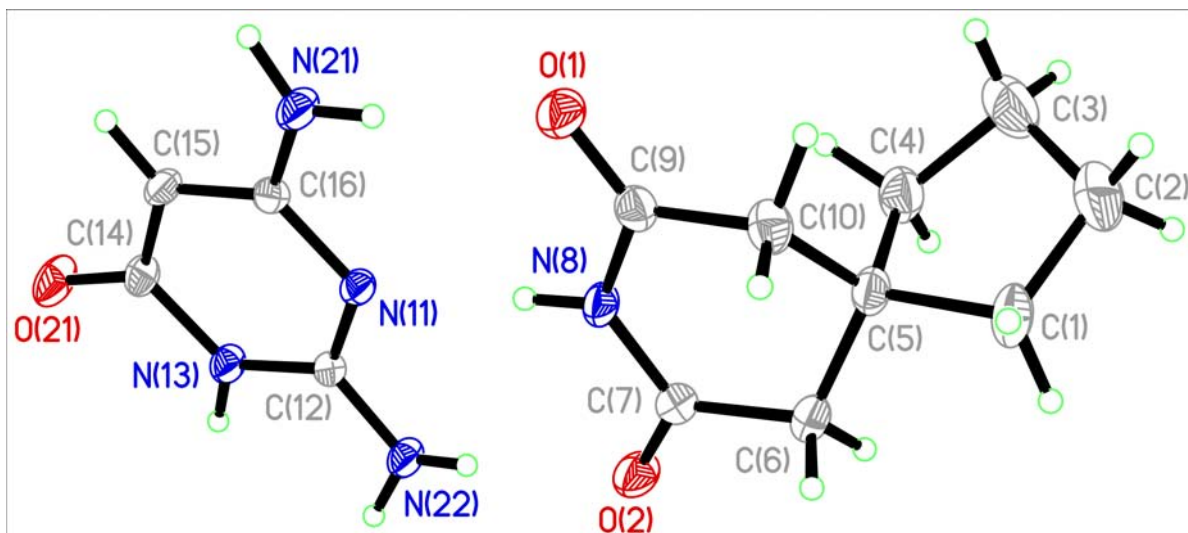


Abbildung 18.2: Molekülstruktur von Verbindung KP2 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP3	
Zellparameter	$a = 6.971(1)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 6.985(1)\text{\AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 21.806(4)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2)(\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.06° bis 26.01°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-8 \leq h \leq 7, -8 \leq k \leq 8, -26 \leq l \leq 23$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_12_12_1$	
Z	4	
Volumen	1061.85 Å ³	
gemessene Reflexe	5848	
unabh. Reflexe	1869 [$R_{\text{int}} = 0.1362$]	
Daten/Restraints/Parameter	1869/0/161	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.105, wR2 = 0.216	
Restelektronendichte _(max, min)	0.40 und -0.33 Å ⁻³	

Tabelle 18.3: Kristallographische Daten von Verbindung KP3

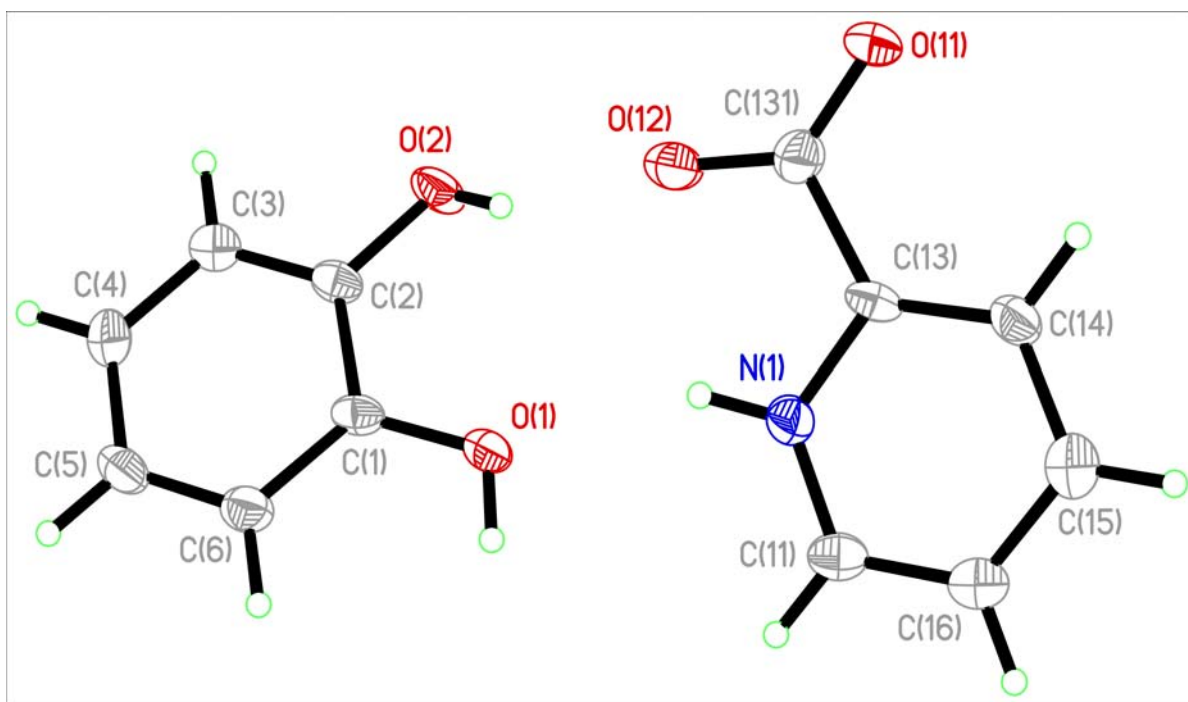


Abbildung 18.3: Molekülstruktur von Verbindung KP3 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP4	
Zellparameter	$a = 21.108(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 6.787(1) \text{ \AA}$	$\beta = 110.28(3)^\circ$
	$c = 15.224(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}) \ 2(\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_4)^+ \ 2\text{Cl}^-$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.10° bis 25.90°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-25 ≤ h ≤ 25, -8 ≤ k ≤ 8, -18 ≤ l ≤ 18	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$	
Z	4	
Volumen	2045.97 Å ³	
gemessene Reflexe	28980	
unabh. Reflexe	3867 [$R_{\text{(int)}} = 0.041$]	
Daten/Restraints/Parameter	1869/0/161	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.034, wR2 = 0.082	
Restelektronendichte _(max, min)	0.17 und -0.33 Å ⁻³	

Tabelle 18.4: Kristallographische Daten von Verbindung KP4

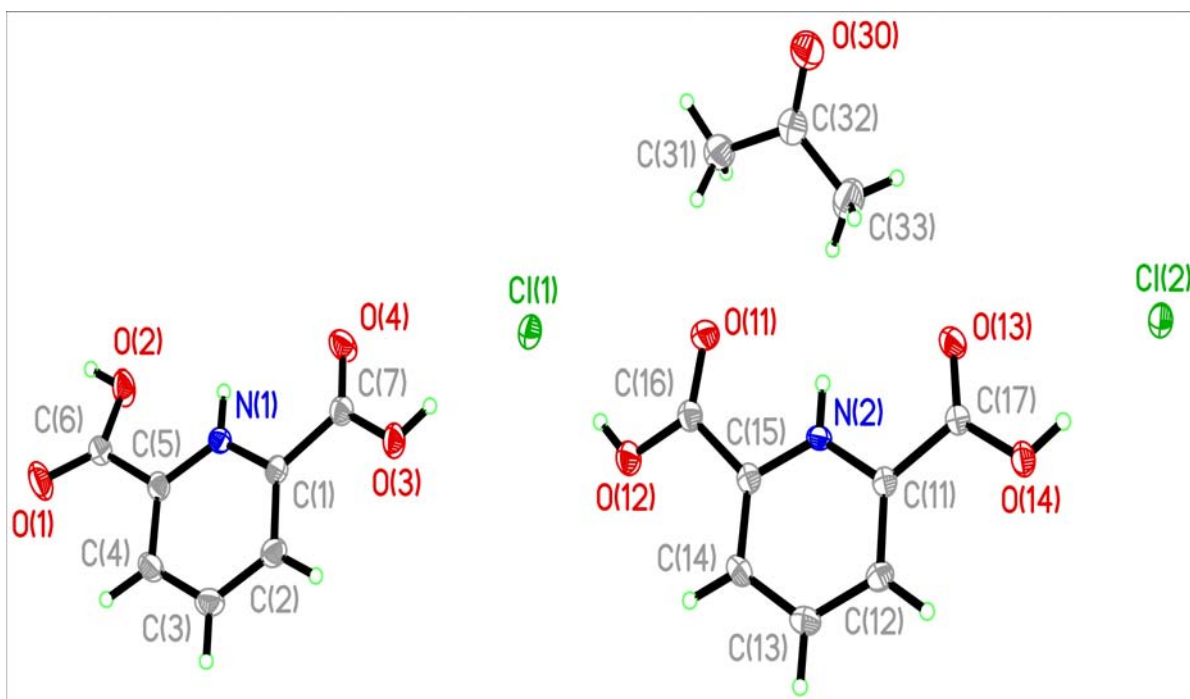


Abbildung 18.4: Molekülstruktur von Verbindung KP4 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP5	
Zellparameter	$a = 23.211(5)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 25.610(5)\text{\AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 7.148(1)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_5)(\text{C}_3\text{H}_7\text{NO})$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.42° bis 25.58°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-28 ≤ h ≤ 28, -30 ≤ k ≤ 30, -8 ≤ l ≤ 8	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$Fdd2$	
Z	16	
Volumen	4249.01 Å ³	
gemessene Reflexe	14517	
unabh. Reflexe	1085 [$R_{\text{int}} = 0.125$]	
Daten/Restraints/Parameter	1085/1/144	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.069, wR2 = 0.138	
Restelektronendichte _(max, min)	0.21 und -0.28 Å ⁻³	

Tabelle 18.5: Kristallographische Daten von Verbindung KP5

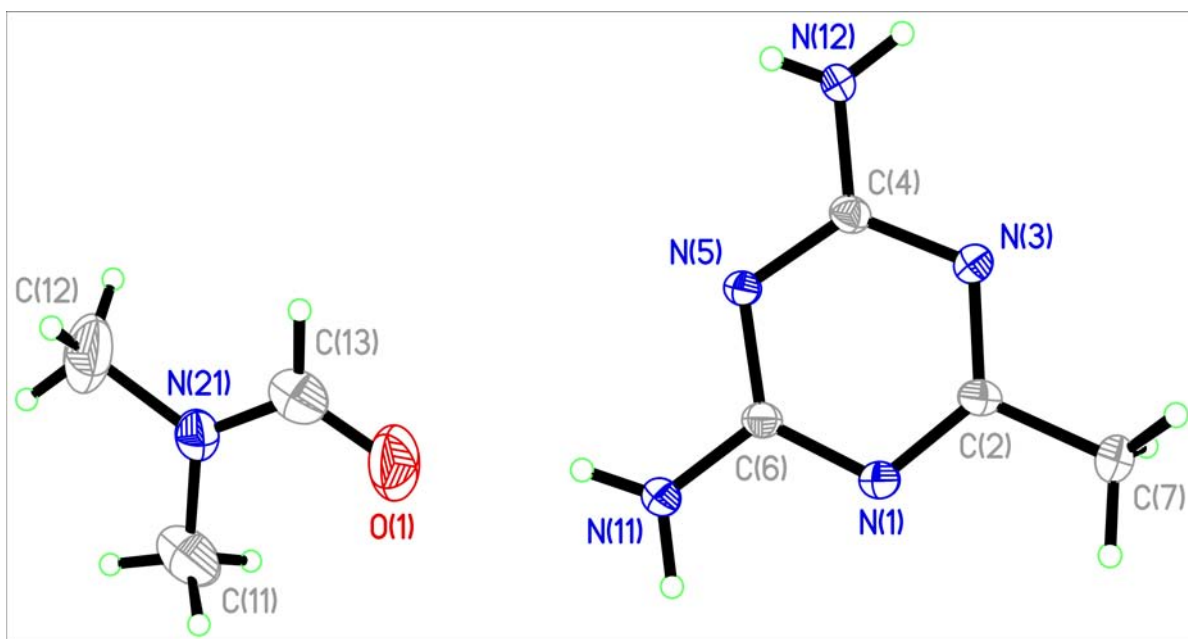


Abbildung 18.5: Molekülstruktur von Verbindung KP5 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP6	
Zellparameter	$a = 10.847(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 12.036(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 16.064(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5)(\text{C}_2\text{H}_6\text{OS})$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.34° bis 25.72°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -19 ≤ l ≤ 19	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$Pbca$	
Z	8	
Volumen	2097.23 Å ³	
gemessene Reflexe	28057	
unabh. Reflexe	1957 [$R_{\text{int}} = 0.086$]	
Daten/Restraints/Parameter	1957/0/136	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.099, wR2 = 0.314	
Restelektronendichte _(max, min)	1.73 und -0.54 Å ⁻³	

Tabelle 18.6: Kristallographische Daten von Verbindung KP6

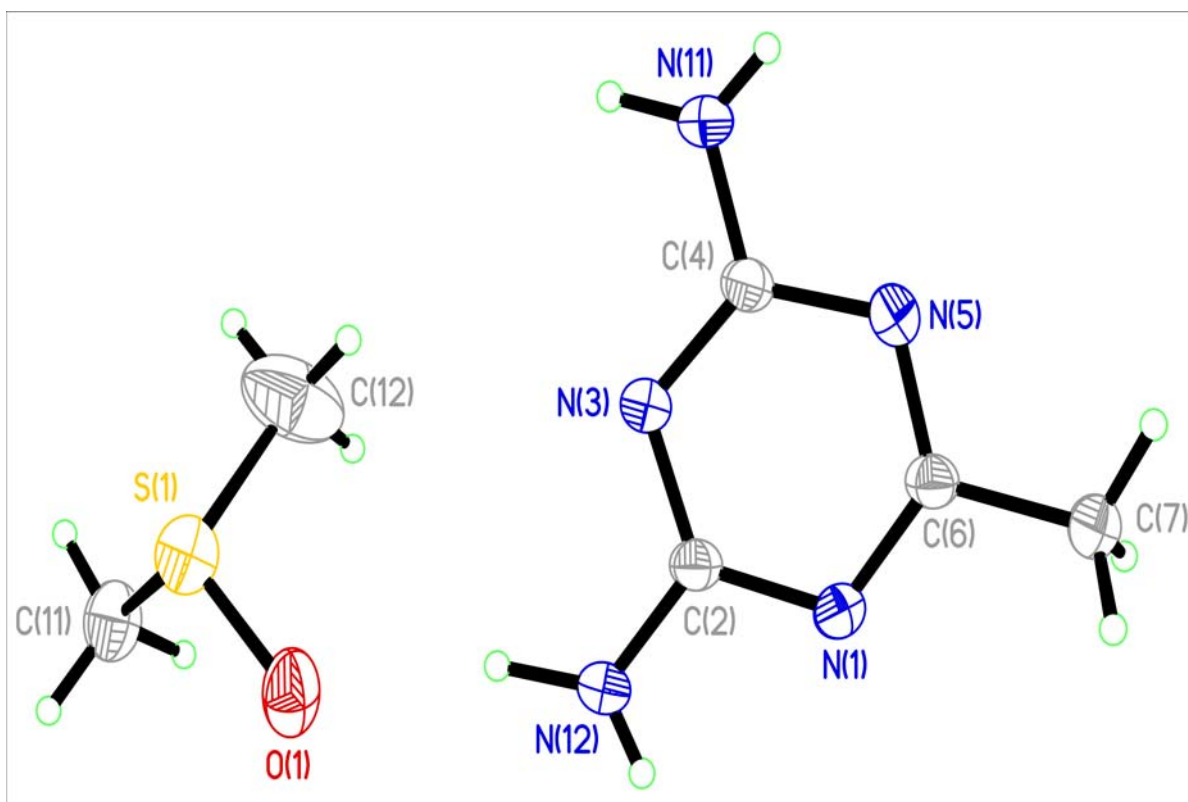


Abbildung 18.6: Molekülstruktur von Verbindung KP6 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP7	
Zellparameter	$a = 10.160(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.419(2) \text{ \AA}$	$\beta = 111.19(3)^\circ$
	$c = 13.185(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4)(\text{C}_5\text{H}_9\text{NO})$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	2.90° bis 25.85°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-12 ≤ h ≤ 12, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$	
Z	4	
Volumen	1301.28 Å ³	
gemessene Reflexe	17909	
unabh. Reflexe	2442 [$R_{\text{(int)}} = 0.084$]	
Daten/Restraints/Parameter	2442/0/190	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.110, wR2 = 0.254	
Restelektronendichte _(max, min)	1.38 und -0.38 Å ⁻³	

Tabelle 18.7: Kristallographische Daten von Verbindung KP7

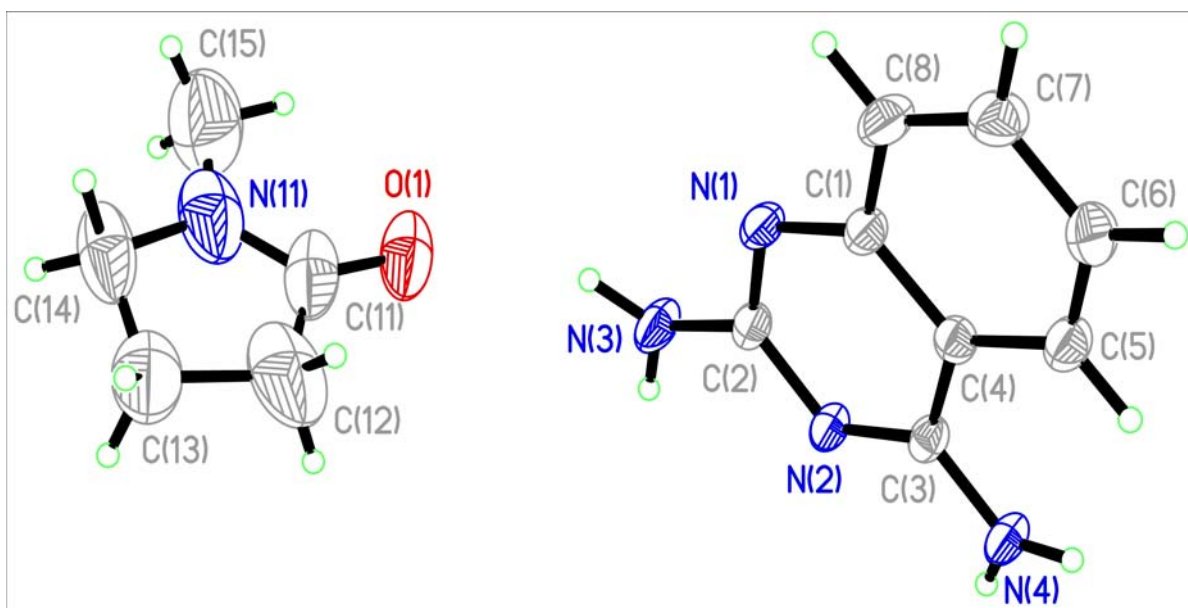


Abbildung 18.7: Molekülstruktur von Verbindung KP7 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP8	
Zellparameter	$a = 7.346(2)\text{\AA}$	$\alpha = 101.61(3)^\circ$
	$b = 7.866(2)\text{\AA}$	$\beta = 90.51(3)^\circ$
	$c = 12.342(3)\text{\AA}$	$\gamma = 98.72(3)^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2)(\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.83° bis 25.56°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-8 \leq h \leq 8, -9 \leq k \leq 9, -14 \leq l \leq 14$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	2	
Volumen	689.92 Å ³	
gemessene Reflexe	9113	
unabh. Reflexe	2515 [$R_{\text{int}} = 0.094$]	
Daten/Restraints/Parameter	2515/0/185	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.087, wR2 = 0.132	
Restelektronendichte _(max, min)	0.18 und -0.27 Å ⁻³	

Tabelle 18.8: Kristallographische Daten von Verbindung KP8

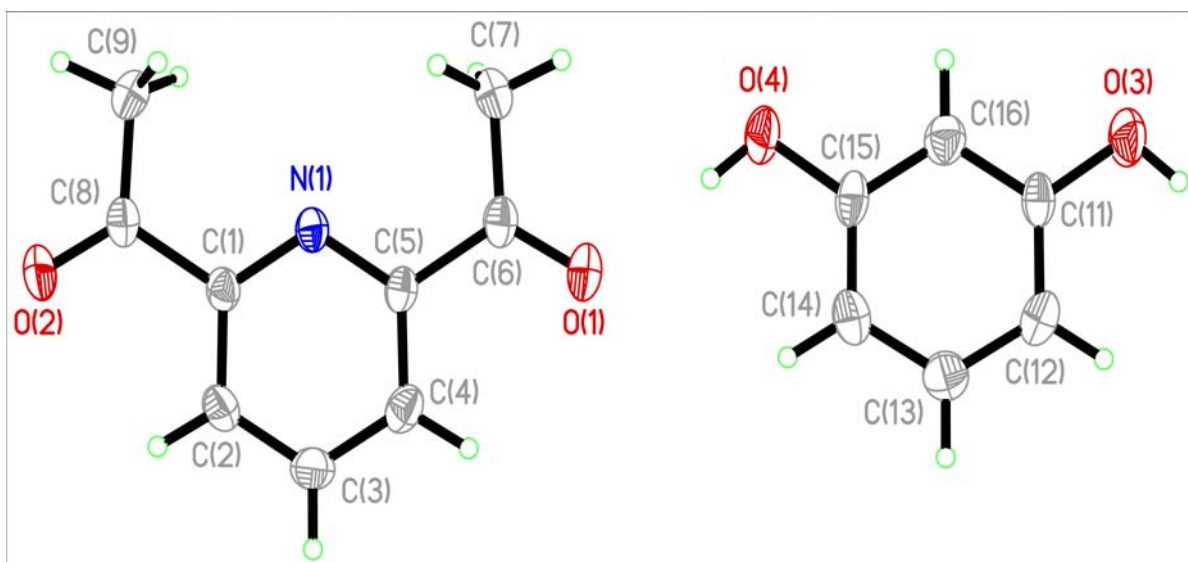


Abbildung 18.8: Molekülstruktur von Verbindung KP8 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP9	
Zellparameter	$a = 11.506(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 97.80(3)^\circ$
	$b = 12.900(3) \text{ \AA}$	$\beta = 105.15(3)^\circ$
	$c = 12.958(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 98.85(3)^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2)(\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.43° bis 25.73°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-13≤h≤13, -15≤k≤15, -15≤l≤15	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	4	
Volumen	1802.86 Å ³	
gemessene Reflexe	25252	
unabh. Reflexe	6726 [$R_{\text{(int)}} = 0.035$]	
Daten/Restraints/Parameter	6726/0/509	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.046, wR2 = 0.104	
Restelektronendichte _(max, min)	0.17 und -0.23 Å ⁻³	

Tabelle 18.9: Kristallographische Daten von Verbindung KP9

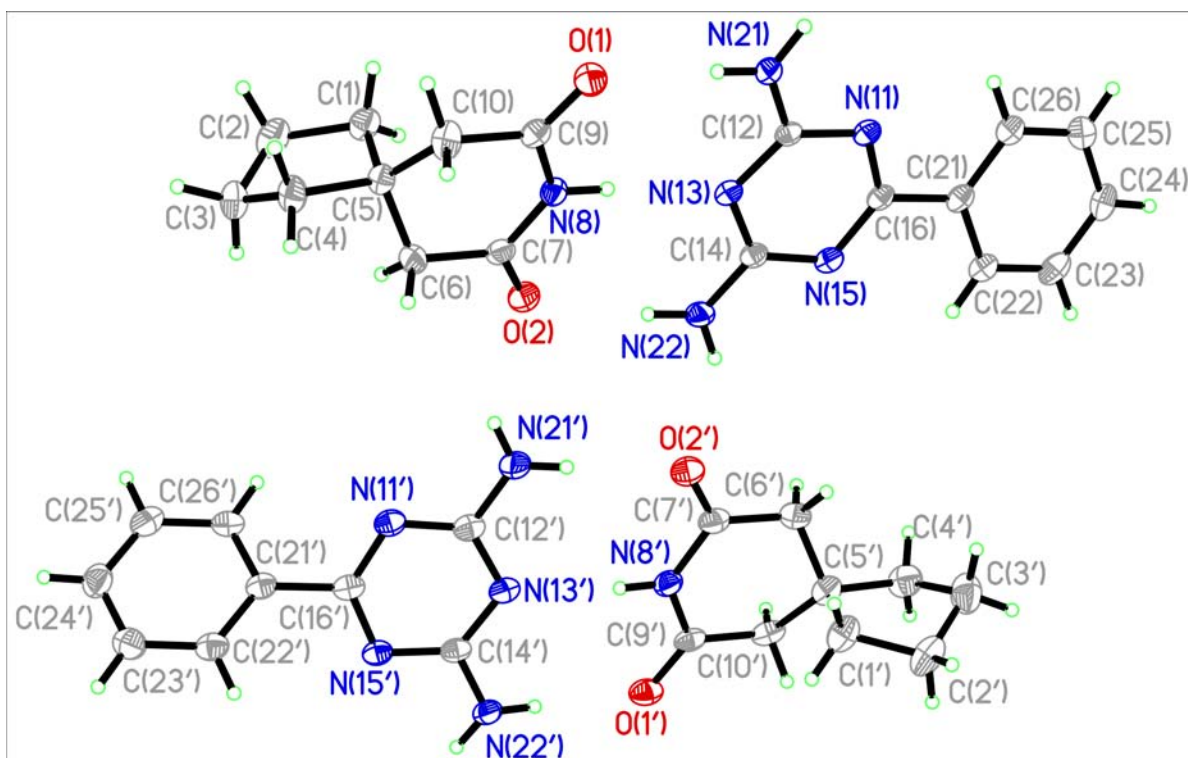


Abbildung 18.9: Molekülstruktur von Verbindung KP9 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP10	
Zellparameter	$a = 5.931(1)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.724(2)\text{\AA}$	$\beta = 92.876(3)^\circ$
	$c = 23.136(5)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_5)(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	4.21° bis 25.53°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-7 \leq h \leq 7, -13 \leq k \leq 13, -28 \leq l \leq 28$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$	
Z	4	
Volumen	1469.69 Å ³	
gemessene Reflexe	19174	
unabh. Reflexe	2760 [$R_{\text{int}} = 0.076$]	
Daten/Restraints/Parameter	2760/0/211	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.067, wR2 = 0.114	
Restelektronendichte _(max, min)	0.25 und -0.25 Å ⁻³	

Tabelle 18.10: Kristallographische Daten von Verbindung KP10

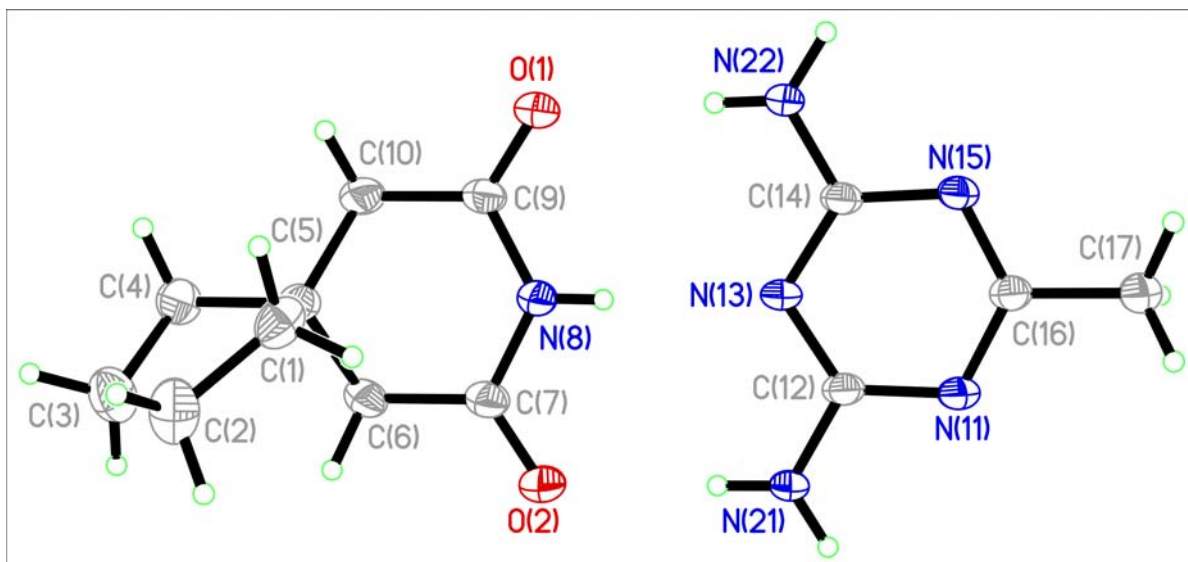


Abbildung 18.10: Molekülstruktur von Verbindung KP10 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP11	
Zellparameter	$a = 21.173(1)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 11.592(2)\text{\AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 6.859(5)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO})(\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.12° bis 25.82°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-25<=h<=25, -14=k<=14, -8<=l<=8	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$Pnma$	
Z	4	
Volumen	1683.46 Å ³	
gemessene Reflexe	23171	
unabh. Reflexe	1665 [$R_{\text{int}} = 0.071$]	
Daten/Restraints/Parameter	1655/0/129	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.041, wR2 = 0.108	
Restelektronendichte _(max, min)	0.14 und -0.21 Å ⁻³	

Tabelle 18.11: Kristallographische Daten von Verbindung KP11

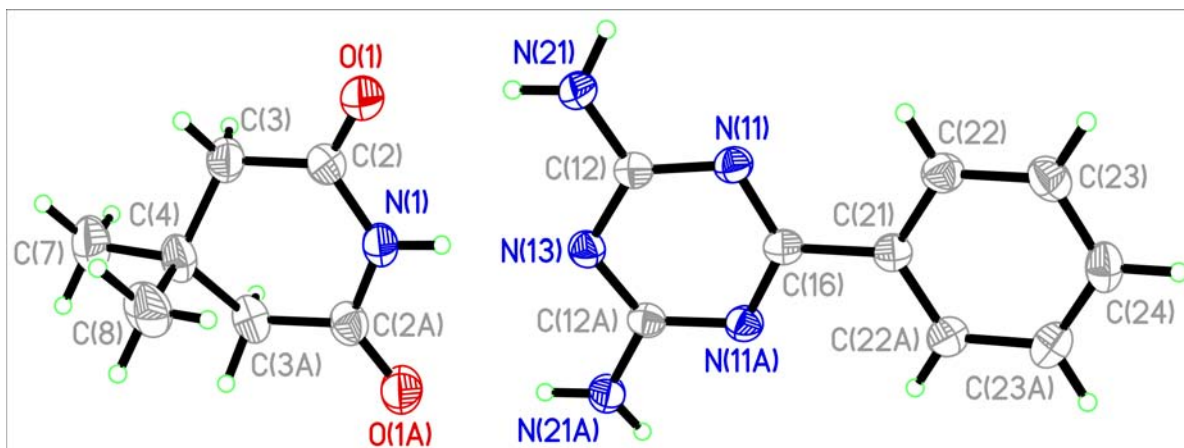


Abbildung 18.11: Molekülstruktur von Verbindung KP11 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP12	
Zellparameter	$a = 10.717(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.868(1) \text{ \AA}$	$\beta = 91.78(3)^\circ$
	$c = 21.618(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5)(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO})$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.77° bis 25.71°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-13<=h<=13, -7=k<=7, -26<=l<=26	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Z	4	
Volumen	1359.23 Å ³	
gemessene Reflexe	18427	
unabh. Reflexe	2577 [$R_{\text{int}} = 0.105$]	
Daten/Restraints/Parameter	2577/0/196	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.097, wR2 = 0.264	
Restelektronendichte _(max, min)	0.33 und -0.27 Å ⁻³	

Tabelle 18.12: Kristallographische Daten von Verbindung KP12

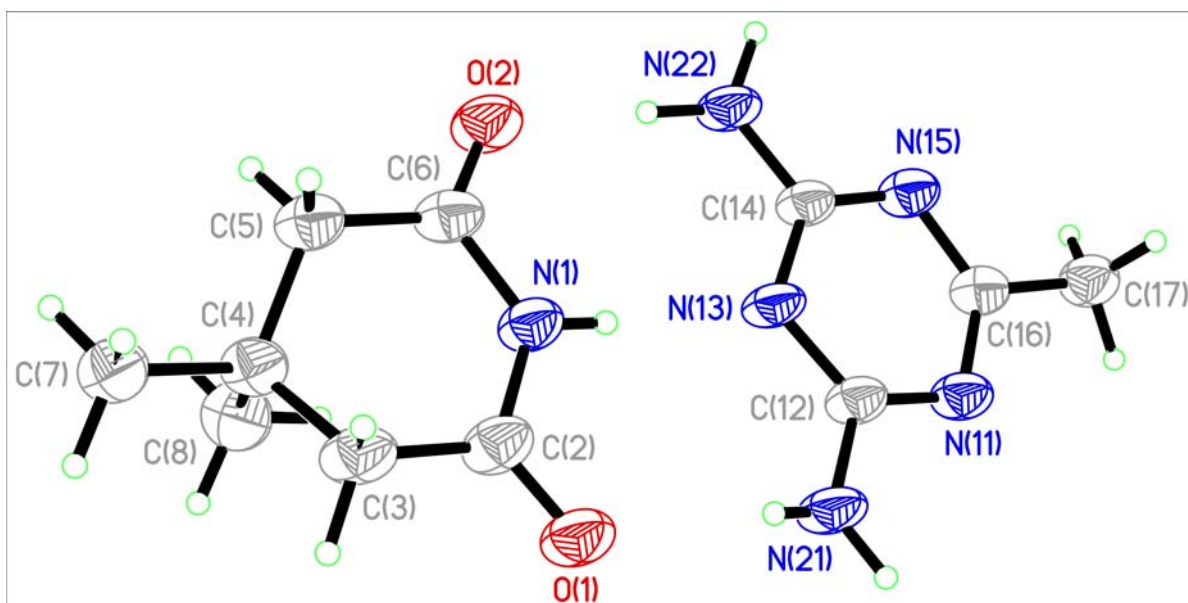


Abbildung 18.12: Molekülstruktur von Verbindung KP12 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP13	
Zellparameter	$a = 10.456(2)\text{\AA}$	$\alpha = 106.35(3)^\circ$
	$b = 10.590(2)\text{\AA}$	$\beta = 112.08(3)^\circ$
	$c = 13.882(3)\text{\AA}$	$\gamma = 97.59(3)^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2)(\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.28° bis 25.65°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-12<=h<=11, -12<=k<=12, -16<=l<=16	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	4	
Volumen	1317.62 Å ³	
gemessene Reflexe	4809	
unabh. Reflexe	-	
Daten/Restraints/Parameter	4809/6/403	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.1578, wR2 = 0.320	
Restelektronendichte _(max, min)	0.72 und -0.57 Å ⁻³	

Tabelle 18.13: Kristallographische Daten von Verbindung KP13

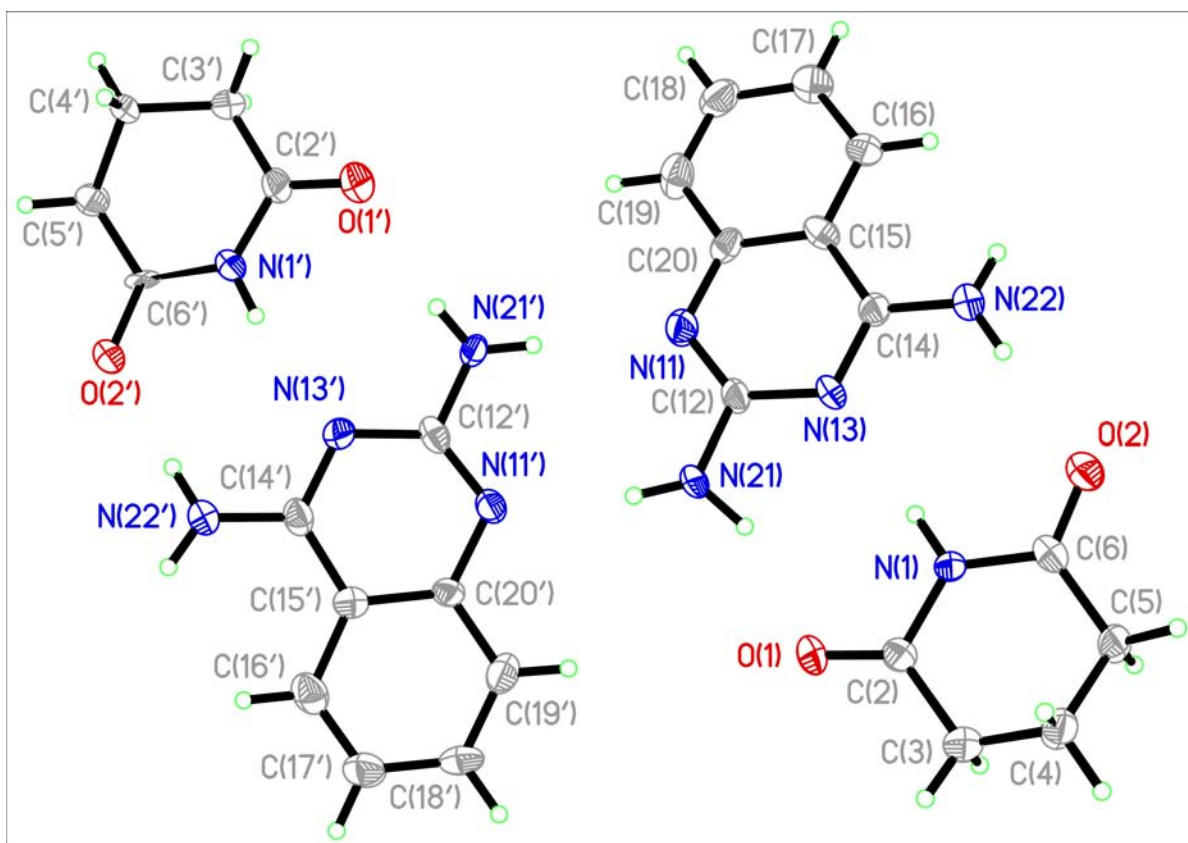


Abbildung 18.13: Molekülstruktur von Verbindung KP13 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP14	
Zellparameter	$a = 7.952(2)\text{\AA}$	$\alpha = 86.01(3)^\circ$
	$b = 7.967(2)\text{\AA}$	$\beta = 79.02(3)^\circ$
	$c = 17.878(4)\text{\AA}$	$\gamma = 89.57(3)^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3)(\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	4.22° bis 25.59°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-9 \leq h \leq 9, -9 \leq k \leq 9, -21 \leq l \leq 21$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	4	
Volumen	1109.20 Å ³	
gemessene Reflexe	15644	
unabh. Reflexe	4169 [$R_{\text{int}} = 0.056$]	
Daten/Restraints/Parameter	4169/0/321	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.070, wR2 = 0.134	
Restelektronendichte _(max, min)	0.51 und -0.38 Å ⁻³	

Tabelle 18.14: Kristallographische Daten von Verbindung KP14

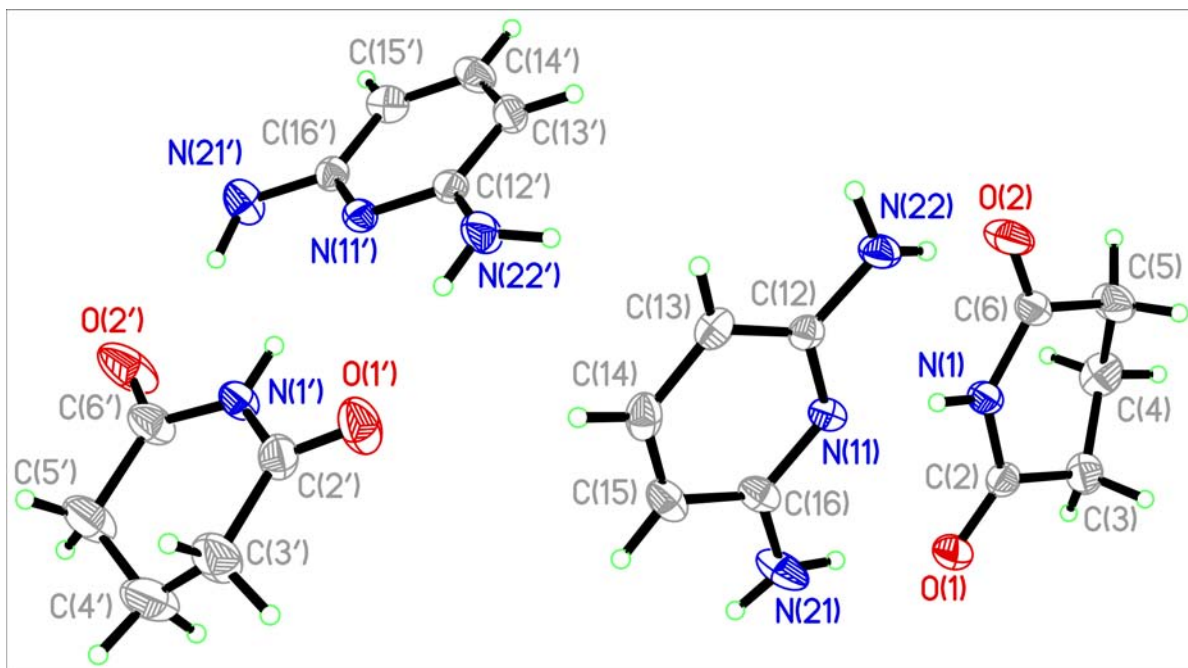


Abbildung 18.14: Molekülstruktur von Verbindung KP14 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP15	
Zellparameter	$a = 5.268(1)\text{\AA}$	$\alpha = 104.19(3)^\circ$
	$b = 11.395(2)\text{\AA}$	$\beta = 98.04(3)^\circ$
	$c = 12.509(3)\text{\AA}$	$\gamma = 95.97(3)^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2)(\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_5)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.77° bis 25.50°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-6 \leq h \leq 6, -13 \leq k \leq 13, -15 \leq l \leq 15$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	2	
Volumen	713.34 Å ³	
gemessene Reflexe	9472	
unabh. Reflexe	2637 [$R_{\text{int}} = 0.066$]	
Daten/Restraints/Parameter	2637/0/215	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.069, wR2 = 0.128	
Restelektronendichte _(max, min)	0.17 und -0.27 Å ⁻³	

Tabelle 18.15: Kristallographische Daten von Verbindung KP15

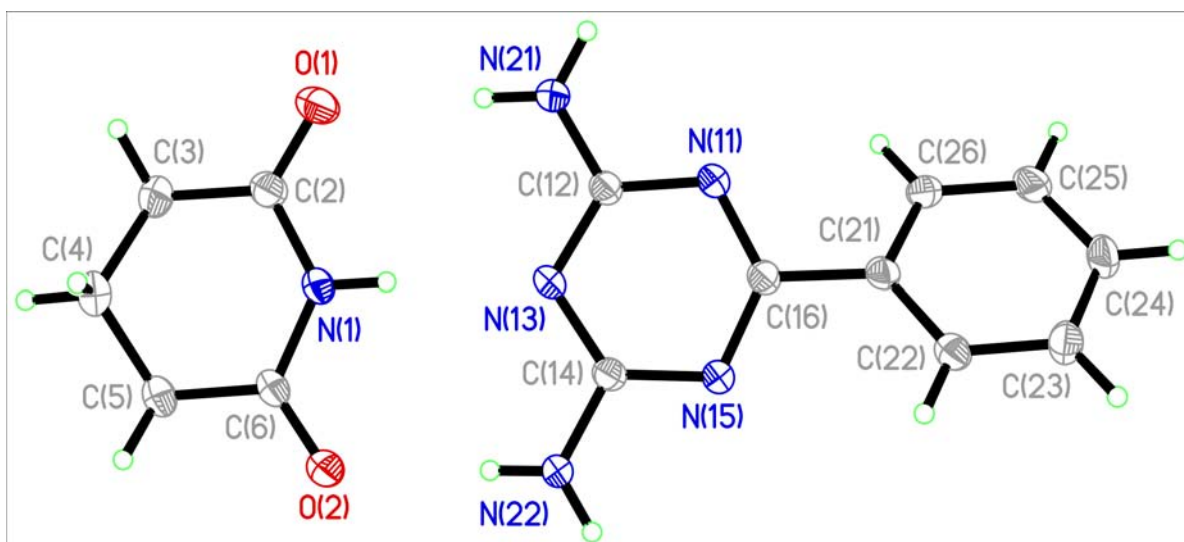


Abbildung 18.15: Molekülstruktur von Verbindung KP15 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP16	
Zellparameter	$a = 5.350(1)\text{\AA}$	$\alpha = 64.52(3)^\circ$
	$b = 10.445(2)\text{\AA}$	$\beta = 76.64(3)^\circ$
	$c = 11.490(2)\text{\AA}$	$\gamma = 83.78(3)^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2)(\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.52° bis 26.04°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-6 \leq h \leq 6, -12 \leq k \leq 12, -13 \leq l \leq 13$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	2	
Volumen	563.90 Å ³	
gemessene Reflexe	7523	
unabh. Reflexe	2113 [$R_{\text{int}} = 0.059$]	
Daten/Restraints/Parameter	2113/0/175	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.048, wR2 = 0.128	
Restelektronendichte _(max, min)	0.34 und -0.22 Å ⁻³	

Tabelle 18.16: Kristallographische Daten von Verbindung KP16

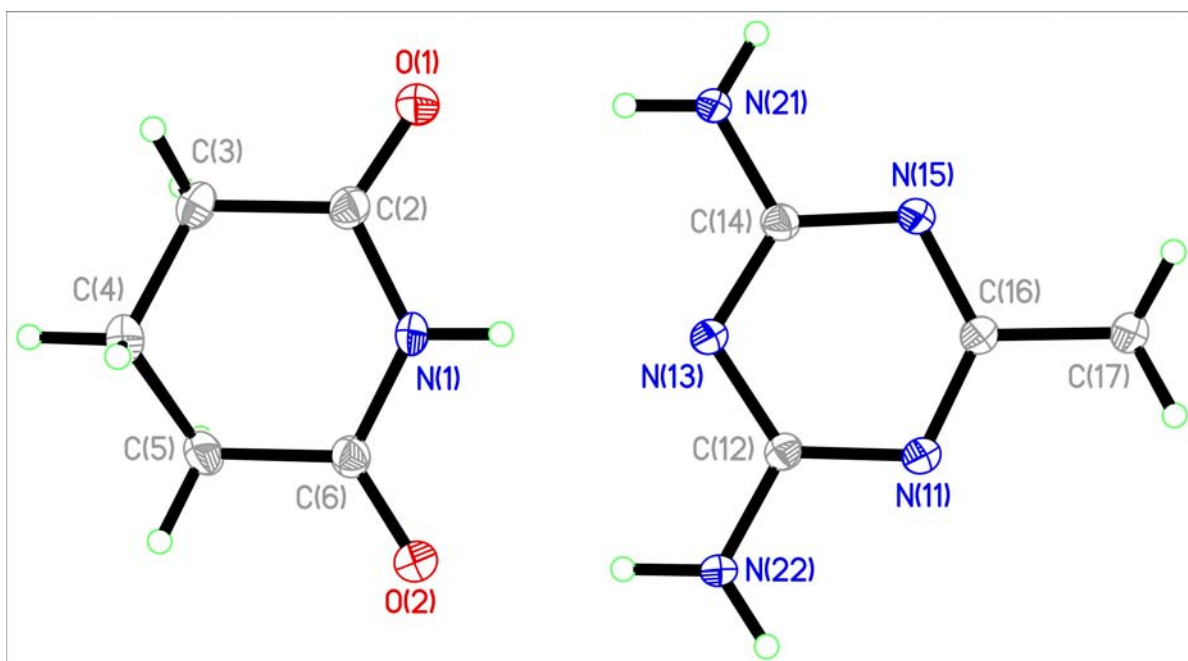


Abbildung 18.16: Molekülstruktur von Verbindung KP16 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP17	
Zellparameter	$a = 9.736(2)\text{\AA}$	$\alpha = 90.14(3)^\circ$
	$b = 10.691(2)\text{\AA}$	$\beta = 93.73(3)(3)^\circ$
	$c = 12.484(3)\text{\AA}$	$\gamma = 95.20(3)^\circ$
Summenformel	$2(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2)(\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_6)(\text{C}_2\text{H}_6\text{OS})$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.33° bis 25.73°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-11<=h<=11, -12=k<=9, -15<=l<=15	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	2	
Volumen	1291.3 Å ³	
gemessene Reflexe	6295	
unabh. Reflexe	4251 [$R_{\text{(int)}} = 0.055$]	
Daten/Restraints/Parameter	4251/0/354	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.134, wR2 = 0.252	
Restelektronendichte _(max, min)	1.10 und -0.87 Å ⁻³	

Tabelle 18.17: Kristallographische Daten von Verbindung KP17

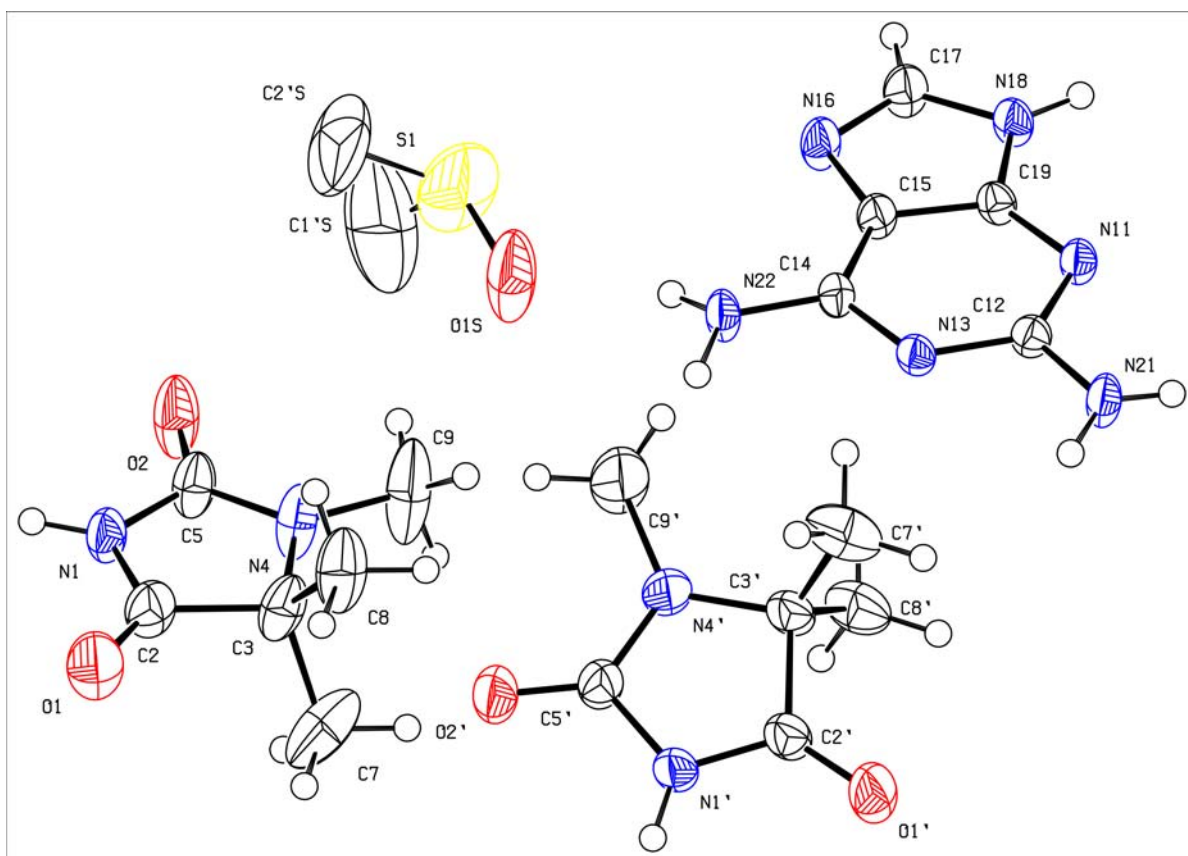


Abbildung 18.17: Molekülstruktur von Verbindung KP17 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP18	
Zellparameter	$a = 21.321(4)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10.446(2)\text{\AA}$	$\beta = 92.260(3)^\circ$
	$c = 25.824(5)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_2)(\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_5)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.33° bis 25.73°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-25 \leq h \leq 25, -12 \leq k \leq 12, -31 \leq l \leq 31$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1$	
Z	16	
Volumen	5746.33 Å ³	
gemessene Reflexe	79198	
unabh. Reflexe	21482 [$R_{\text{int}} = 0.0712$]	
Daten/Restraints/Parameter	21482/2/1569	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.079, wR2 = 0.134	
Restelektronendichte _(max, min)	0.52 und -0.33 Å ⁻³	

Tabelle 18.18: Kristallographische Daten von Verbindung KP18

Zur besseren Übersicht wird die Darstellung von Verbindung KP18 mit den anisotropen Auslenkungsparametern in drei Abschnitte eingeteilt (**l** = links; **m** = mittig und **r** = rechts).

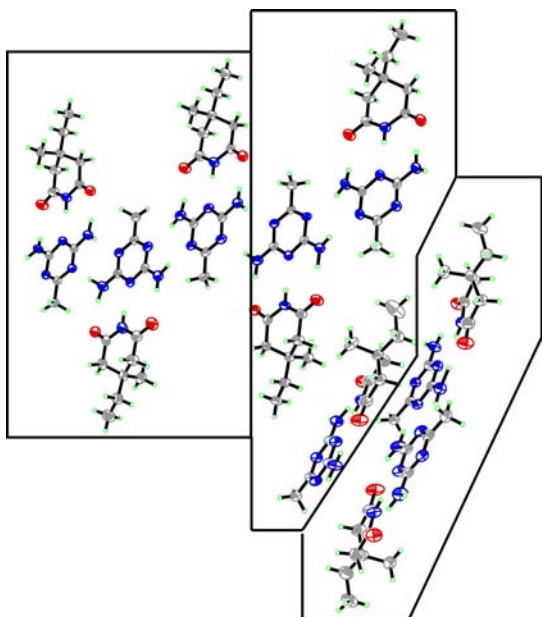


Abbildung 18.18: Molekülstruktur von Verbindung KP18 mit anisotropen Auslenkungsparametern

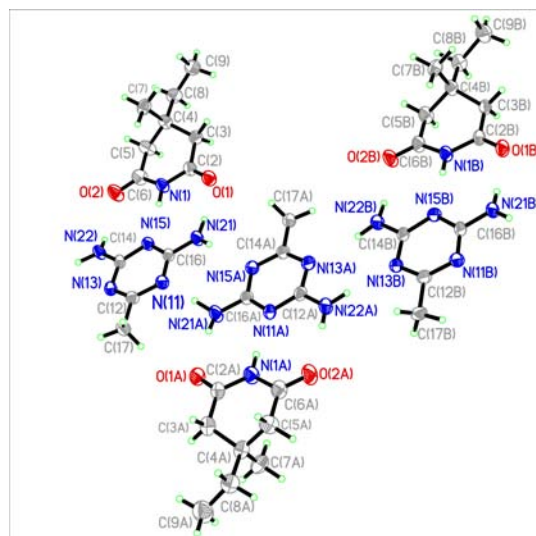


Abbildung 18.19: Molekülstruktur von Verbindung KP18(l) mit anisotropen Auslenkungsparametern

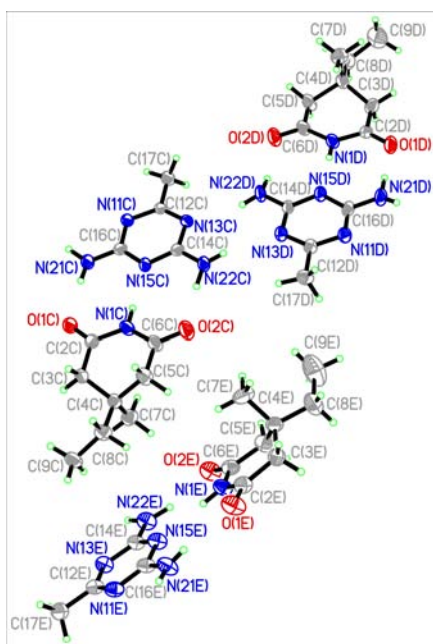


Abbildung 18.20: Molekülstruktur von Verbindung KP18(m) mit anisotropen Auslenkungsparametern

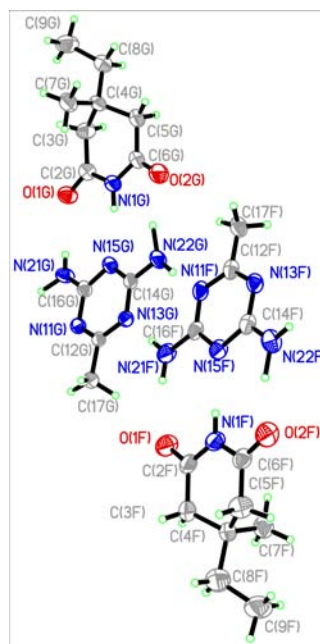


Abbildung 18.21: Molekülstruktur von Verbindung KP18(r) mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP19	
Zellparameter	$a = 14.963(3)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 8.500(2)\text{\AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 20.386(4)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_3)(\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_5)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	4.13° bis 25.58°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-18 \leq h \leq 18, -10 \leq k \leq 10, -24 \leq l \leq 24$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	orthorhombisch	
Raumgruppe	$Pca2_1$	
Z	8	
Volumen	2592.68 Å ³	
gemessene Reflexe	35668	
unabh. Reflexe	2510 [$R_{\text{(int)}} = 0.071$]	
Daten/Restraints/Parameter	2510/3/429	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.043, wR2 = 0.079	
Restelektronendichte _(max, min)	0.17 und -0.23 Å ⁻³	

Tabelle 18.19: Kristallographische Daten von Verbindung KP19

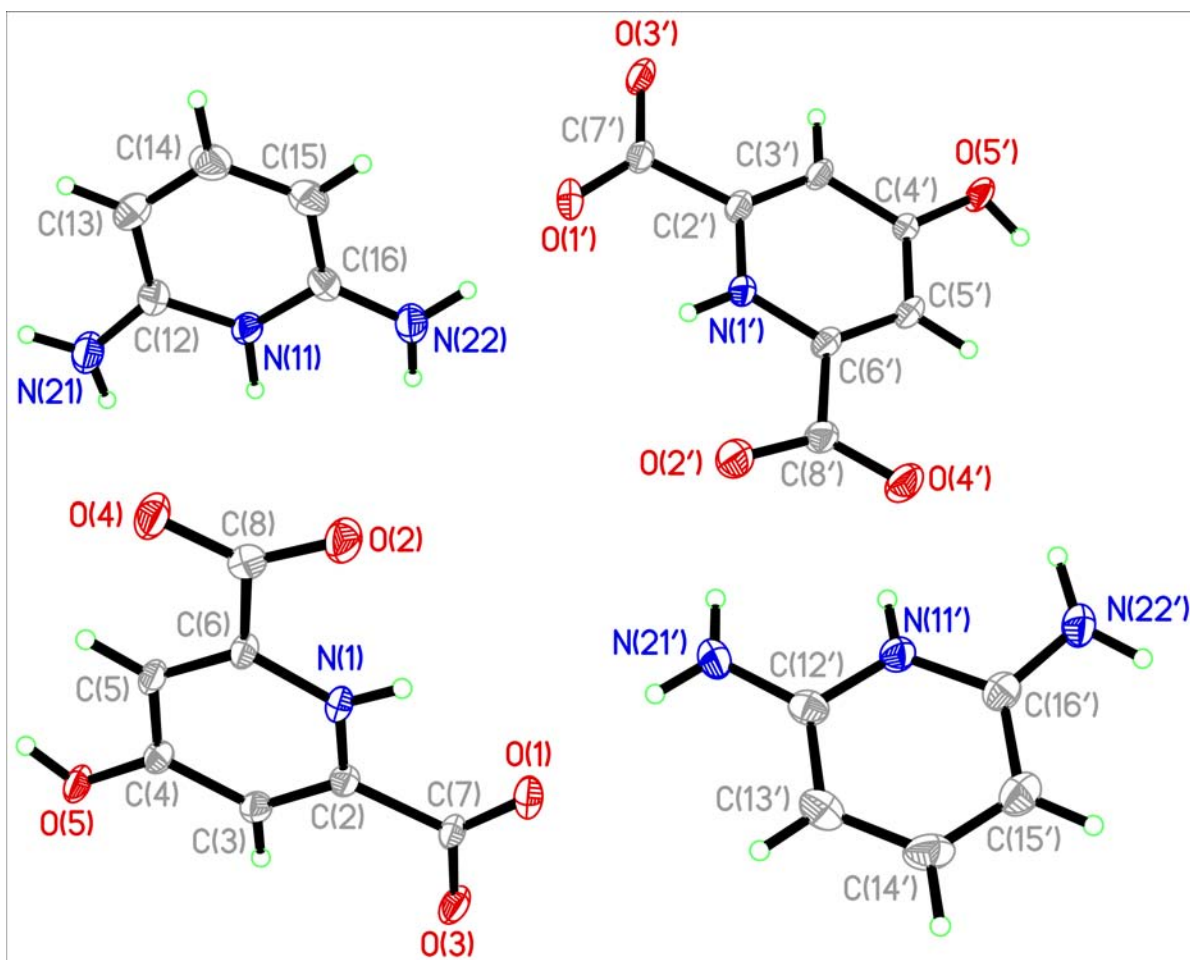


Abbildung 18.22: Molekülstruktur von Verbindung KP19 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP20	
Zellparameter	$a = 17.407(3)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 17.407(3)\text{\AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 17.904(4)\text{\AA}$	$\gamma = 120^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_6) \cdot 3(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	4.13° bis 25.58°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-21 ≤ h ≤ 21, -21 ≤ k ≤ 21, -21 ≤ l ≤ 21	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	trigonal	
Raumgruppe	$R\bar{3}$	
Z	6	
Volumen	4698 Å ³	
gemessene Reflexe	21972	
unabh. Reflexe	1976 [$R_{\text{int}} = 0.292$]	
Daten/Restraints/Parameter	1976/0/149	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.109, wR2 = 0.177	
Restelektronendichte _(max, min)	0.26 und -0.23 Å ⁻³	

Tabelle 18.20: Kristallographische Daten von Verbindung KP20

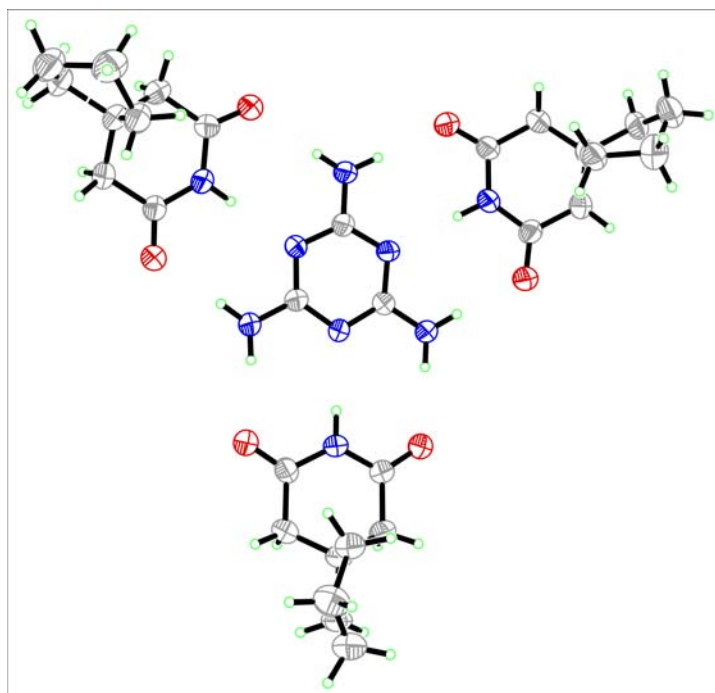


Abbildung 18.23: Molekülstruktur von Verbindung KP20 mit anisotropen Auslenkungsparametern

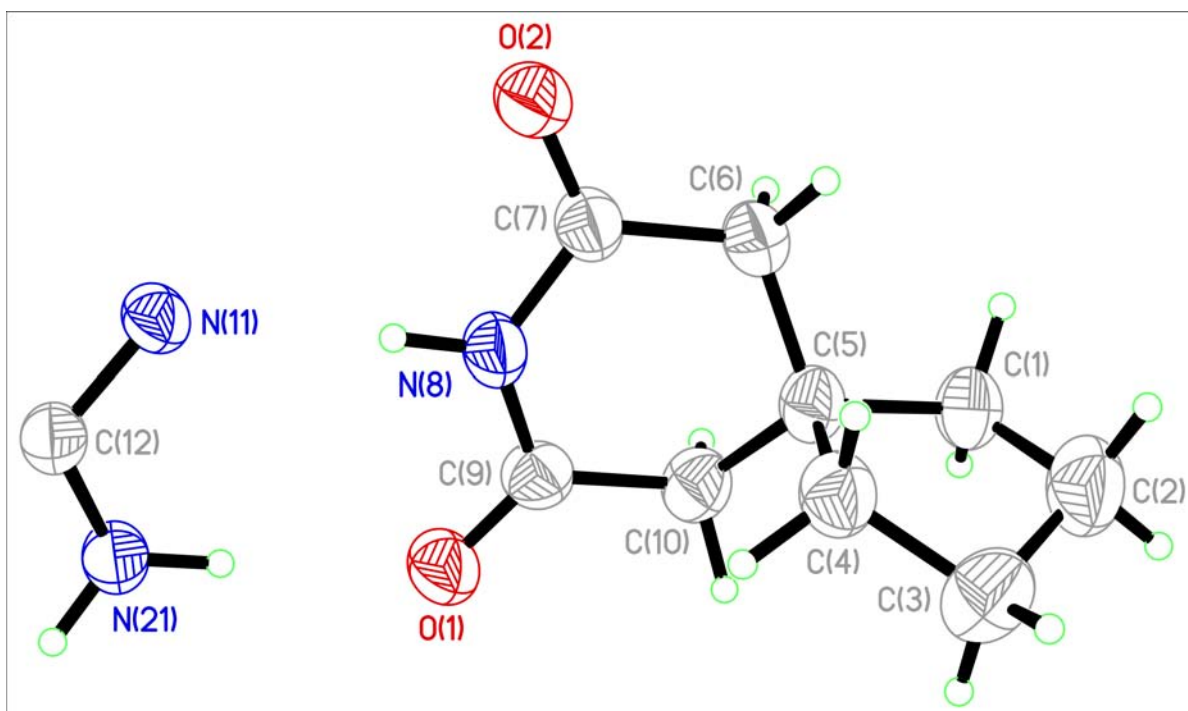


Abbildung 18.24: Asymmetrische Einheit von Verbindung KP20 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP21	
Zellparameter	$a = 5.947(3)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.728(2)\text{\AA}$	$\beta = 90.08(3)^\circ$
	$c = 14.778(3)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_6\text{H}_9\text{ClN}_7\text{O})^+\text{Cl}^- 2(\text{CH}_3\text{OH})$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	4.41° bis 25.63°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-7 \leq h \leq 7, -20 \leq k \leq 20, -17 \leq l \leq 17$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Z	4	
Volumen	1470.14 Å ³	
gemessene Reflexe	19584	
unabh. Reflexe	2739 [$R_{\text{(int)}} = 0.131$]	
Daten/Restraints/Parameter	2739/0/185	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.0921, wR2 = 0.0954	
Restelektronendichte _(max, min)	0.22 und -0.25 Å ⁻³	

Tabelle 18.21: Kristallographische Daten von Verbindung KP21

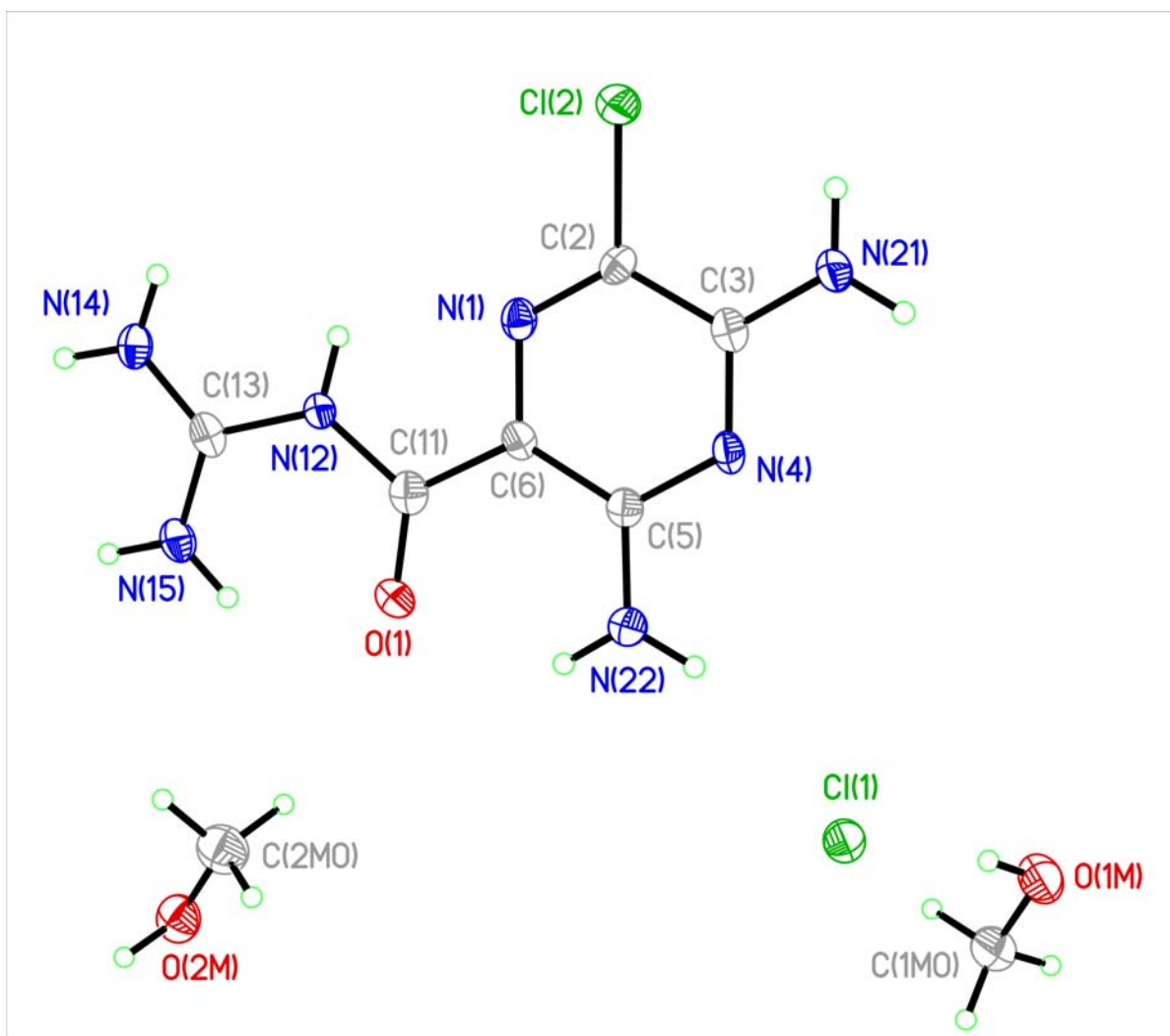


Abbildung 18.25: Molekülstruktur von Verbindung KP21 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP22	
Zellparameter	$a = 13.503(3)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.367(1)\text{\AA}$	$\beta = 94.11(3)^\circ$
	$c = 13.960(3)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_3\text{S}$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	2.93° bis 25.78°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-16 ≤ h ≤ 16, -6 ≤ k ≤ 6, -15 ≤ l ≤ 16	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$C2/c$	
Z	8	
Volumen	1009.09 Å ³	
gemessene Reflexe	6940	
unabh. Reflexe	953 [$R_{\text{int}} = 0.066$]	
Daten/Restraints/Parameter	953/0/88	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.029, wR2 = 0.093	
Restelektronendichte _(max, min)	0.26 und -0.26 Å ⁻³	

Tabelle 18.22: Kristallographische Daten von Verbindung KP22

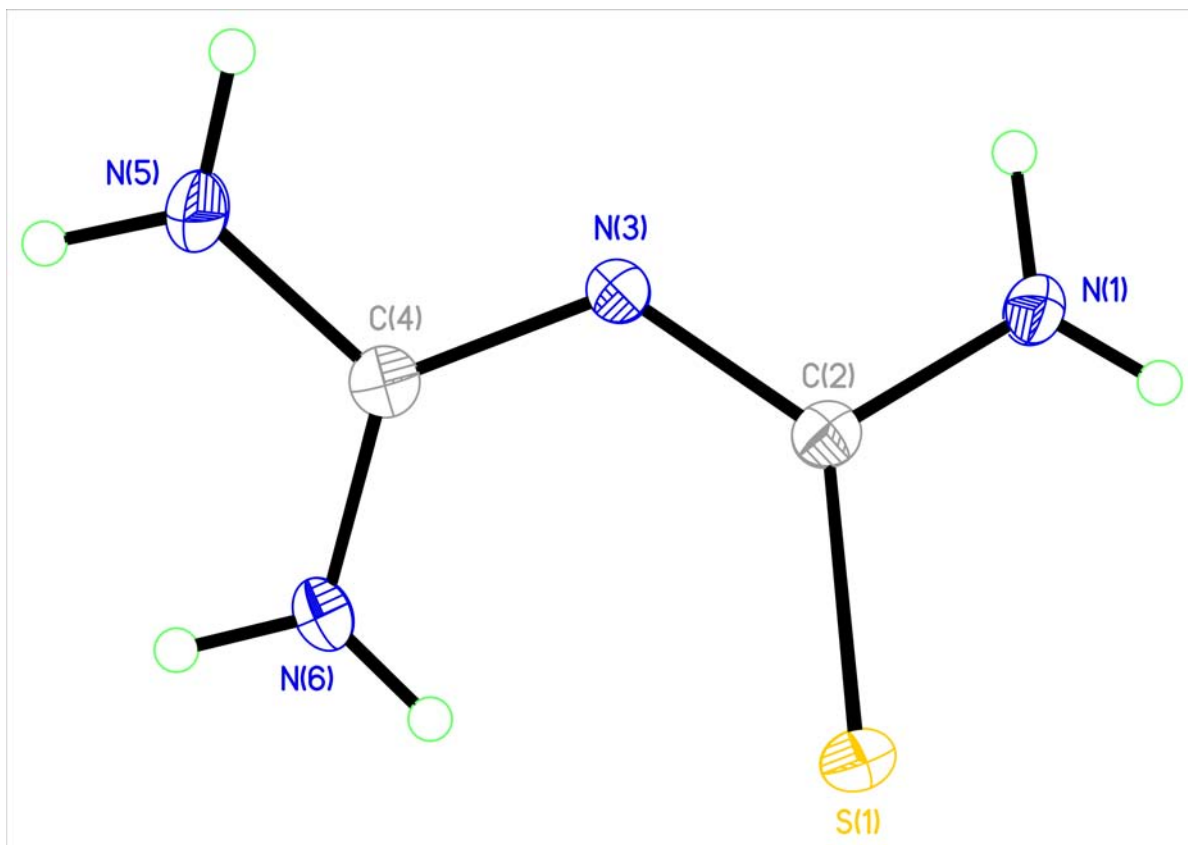


Abbildung 18.26: Molekülstruktur von Verbindung KP22 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP23	
Zellparameter	$a = 9.670(2)\text{\AA}$	$\alpha = 94.71(3)^\circ$
	$b = 14.638(3)\text{\AA}$	$\beta = 98.15(3)^\circ$
	$c = 17.910(4)\text{\AA}$	$\gamma = 108.72(3)^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2)$ $(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.03° bis 23.79°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-11≤h≤11, -17≤k≤18, -20≤l≤22	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	4	
Volumen	2355.65 Å ³	
gemessene Reflexe	31018	
unabh. Reflexe	9189 [$R_{\text{int}} = 0.0339$]	
Daten/Restraints/Parameter	9189/5/594	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.266, wR2 = 0.289	
Restelektronendichte _(max, min)	0.57 und -0.32 Å ⁻³	

Tabelle 18.23: Kristallographische Daten von Verbindung KP23

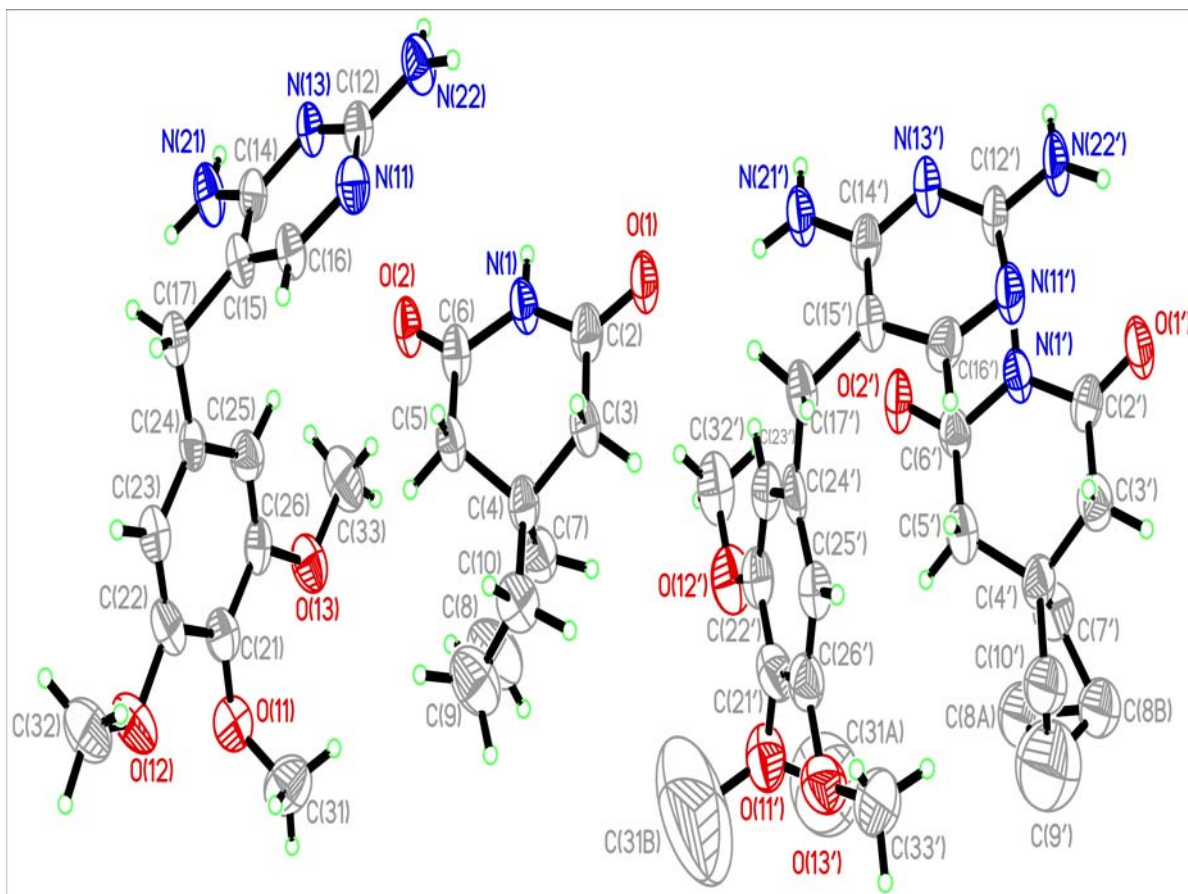


Abbildung 18.27: Molekülstruktur von Verbindung KP23 mit anisotropen Auslenkungsparametern; Fehlordnung an den folgenden Kohlenstoffatomen: C(31A) und C(31B), C(8A) und C(8B)

Identifikationscode	KP24	
Zellparameter	$a = 7.361(2)\text{\AA}$	$\alpha = 109.59(3)^\circ$
	$b = 12.032(2)\text{\AA}$	$\beta = 92.48(3)^\circ$
	$c = 14.132(3)\text{\AA}$	$\gamma = 99.14(3)^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	4.12° bis 25.62°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	-8<= h <=8, -14<= k <=14, -17<= l <=17	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$	
Z	2	
Volumen	1157.90 Å ³	
gemessene Reflexe	15922	
unabh. Reflexe	4314 [$R_{\text{int}} = 0.048$]	
Daten/Restraints/Parameter	4314/0/301	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.050, wR2 = 0.109	
Restelektronendichte _(max, min)	0.28 und -0.15 Å ⁻³	

Tabelle 18.24: Kristallographische Daten von Verbindung KP24

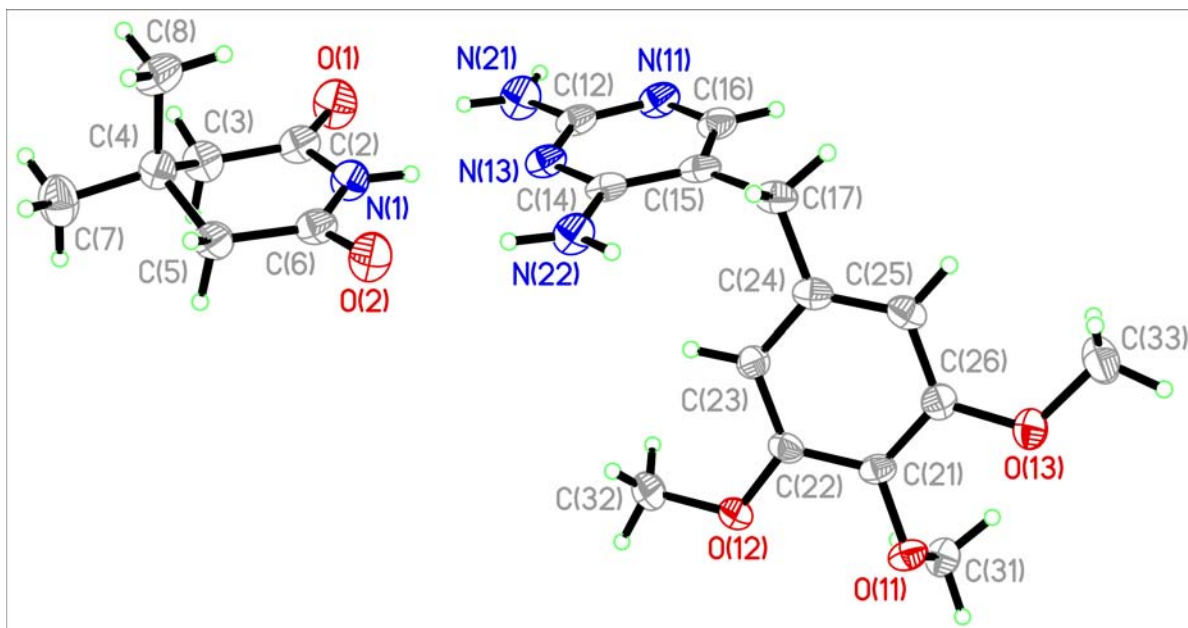


Abbildung 18.28: Molekülstruktur von Verbindung KP24 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Identifikationscode	KP25	
Zellparameter	$a = 8.774(2)\text{\AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 17.046(3)\text{\AA}$	$\beta = 102.04(3)^\circ$
	$c = 14.168(3)\text{\AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Summenformel	$(\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2)(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3)$	
Winkelbereich θ [°] für die Datensammlung	3.58° bis 25.87°	
Temperatur	173(2) K	
Indexbereich	$-10 \leq h \leq 10, -20 \leq k \leq 20, -17 \leq l \leq 17$	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/n$	
Z	4	
Volumen	2072.36 Å ³	
gemessene Reflexe	27664	
unabh. Reflexe	3885 [$R_{\text{int}} = 0.063$]	
Daten/Restraints/Parameter	3885/0/282	
R1 und wR2 für alle Daten	R1 = 0.060, wR2 = 0.129	
Restelektronendichte _(max, min)	0.73 und -0.28 Å ⁻³	

Tabelle 18.25: Kristallographische Daten von Verbindung KP25

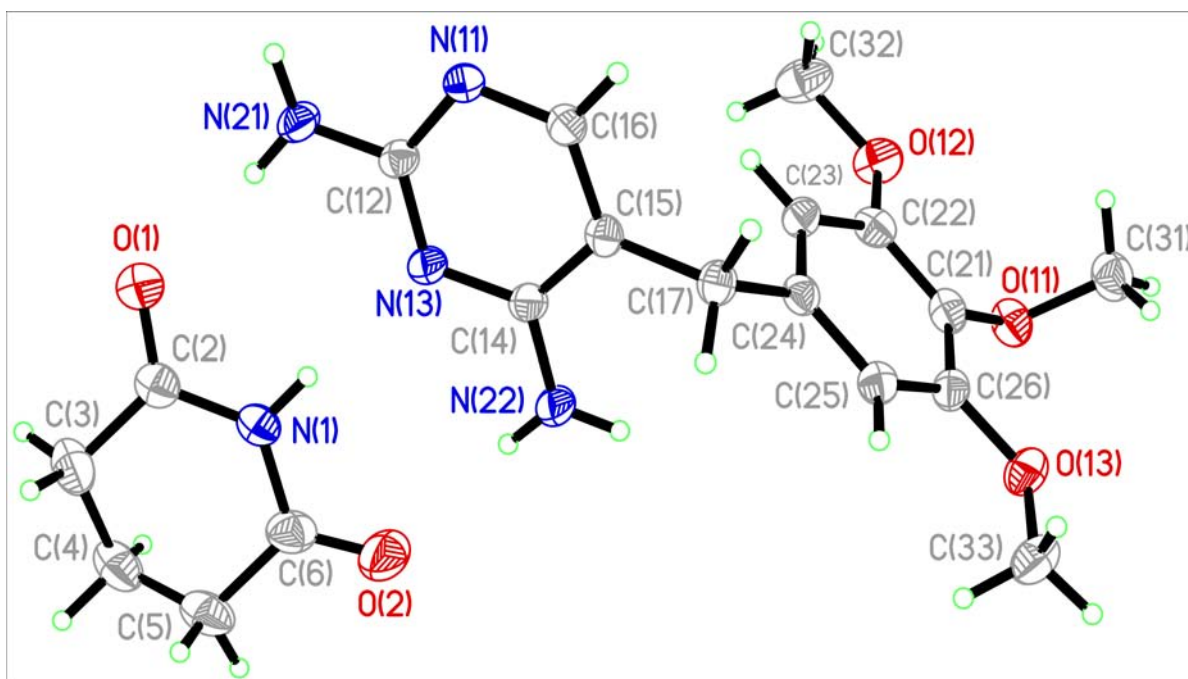


Abbildung 18.29: Molekülstruktur von Verbindung KP25 mit anisotropen Auslenkungsparametern

Abbildungsverzeichnis

3.1	Eine schematische Darstellung für den Komplexierungsprozess aus diversen Molekülen.	6
3.2	Supramolekulare Chemie - Konzepte und Perspektiven von Jean-Marie Lehn	7
3.3	Hexagonale Struktur von Eis Ih	11
3.4	Eiskristall 1	11
3.5	Eiskristall 2	11
3.6	Schematische Trennung von kinetischem und thermodynamischem Kristall	15
3.7	Schematische Trennung von polymorphen Verbindungen	15
3.8	Der kooperative Effekt anhand von Wassermolekülen illustriert.	18
4.1	AA-DD-Muster.	21
4.2	Ausgangsverbindungen mit zwei Akzeptorgruppen (AA).	22
4.3	Ausgangsverbindungen mit zwei Donorgruppen (DD).	23
4.4	Eine der besten mit SUPRA berechneten Konstellationen aus 2-Hydroxybenzylalkohol und Phenanthrolin	25
4.5	Diese Anordnung zwischen Catechol und Phenanthrolin ist unter den besten zehn Konformationen in der SUPRA-Rechnung zu finden.	26
4.6	Kristallstruktur des Komplexes aus Phenanthrolin und 2-Hydroxybenzylalkohol	27
4.7	Ausschnitt aus der Kristallpackung mit Blickrichtung entlang der a-Achse	27
5.1	Die Darstellung zeigt fünf mögliche Tautomere des Pteridins.	32
5.2	Mögliche Anordnung eines 1:2-Komplexes zwischen 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidin und 3,3-Tetramethylglutarimid	33
5.3	Intramolekularer Protonentransfer des 2,4-Diamino-6-hydroxypyrimidins .	34
5.4	Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP2	34

5.5	Kristallpackung von KP2 entlang der b-Achse	35
5.6	Ein mögliches Komplexbildungsmuster zwischen Brenzcatechol und Pyridin-2-carboxaldehyd (AA-DD-Muster).	36
5.7	Ein Kristallausschnitt aus dem Komplex zwischen Pyridin-2-carboxylat und Brenzcatechol.	36
5.8	Die Kristallpackung des Komplexes aus Pyridin-2-carboxylat und Brenzcatechol	37
5.9	Mögliche Form eines Komplexes aus Resorcinol und Pyridin-2,6-dicarboxylchlorid	38
5.10	Kristallausschnitt mit H-Brückenbindungen zwischen 2,6-Dicarboxypyridinium, Chloridionen (grün) und Aceton	38
6.1	Ausschnitt aus der Kristallpackung mit Blickrichtung senkrecht zur [101]-Ebene.	43
6.2	Die Kristallpackung entlang der c-Achse.	44
6.3	Ausschnitt aus der Kristallpackung mit repräsentativen H-Brücken.	45
6.4	Kristallpackung mit Blickrichtung leicht zur b-Achse geneigt.	45
6.5	Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP7	46
7.1	Geometrie der H-Brückenbindung	49
7.2	Vedani-Dunitz-Funktion zur Beschreibung des H-Brücken-Potentials	49
8.1	IR-Spektrum von Verbindung ADA1	55
8.2	IR-Spektrum von Verbindung DAD6	56
8.3	IR-Spektrum von der Probenmischung aus ADA1 und DAD6	56
8.4	Die Vergrößerung des IR-Spektrums aus ADA1 und DAD6 im Bereich von 1600 bis 1800 cm ⁻¹	57
9.1	Vergleich von vier Pulverdiagrammen im 2 θ -Bereich zwischen 5° und 50°; neu entstandene Reflexe werden mit einem roten Stern markiert	62
9.2	Vergleich von vier Pulverdiagrammen im 2 θ -Bereich zwischen 5° und 50°. In der Reaktionsmischung sind drei zusätzliche Reflexlagen (mit rotem Stern markiert) erkennbar	63
9.3	ADA1, DAD4 und ihre Mischung; es sind keine zusätzlichen Reflexe erkennbar. Ein Ausschnitt des Pulverdiagramms im 2 θ -Bereich von 5° bis 50°	64

9.4	ADA1-2 (blau), DAD4-2 (violett) und Reaktionsschmelze aus ADA1 und DAD4 (grün); in dem Pulverdiagramm der Reaktionsschmelze sind fünf neue intensive Reflexe (mit rotem Stern markiert) zu erkennen	65
9.5	Simuliertes Pulverdiagramm des Komplexes, Reaktionsmischung aus ADA1 und DAD4 und die Schmelze aus ADA1 und DAD4	66
10.1	Das Muster eines dreifach verbrückten Komplexes mit vier sekundären, überkreuzten H-Brücken	68
10.2	Energieaufwand, um das gewünschte Komplexmuster zu erhalten	70
10.3	Blickrichtung entlang der a-Achse; es pflanzt sich eine Kette alternierend aus Resorcinol und 2,6-Diacetylpyridin in Richtung der b-Achse fort . . .	70
10.4	Die untersuchte Probe zeigt einen aus kleinen Kristallen zusammengesetzten Klumpen	71
10.5	In einigen Proben sind die Kristalle mit einem hellbraunen Schmutzfilm überschichtet	71
10.6	Die auf dem Kristall haftende Schlierschicht kann beim sorgfältigen Arbeiten unter einem speziellen Inertöl (aus Perfluoropolyethylether) mit Hilfe einer Rasierklinge oder eines scharfen Gegenstands entfernt werden	71
10.7	In seltenen Fällen gelingt es, einen Kristall solcher Qualität auf einem Glasfaden zu montieren	72
10.8	Die in Ether bzw. in Chloroform angesetzten Versuche führten in den meisten Fällen zu dünnen Plättchen, die aus mehreren, überwachsenen Kristallschichten bestanden	72
10.9	In einer Probe können verschiedene Kristallverbindungen auftreten	72
10.10	Beste Konformation des Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylesters in der MOMO-Rechnung (A) und der Kristallstruktur (B)	73
10.11	Mögliche Komplexbildung von Pyridin-2,6-dicarbonsäuredimethylester mit Resorcinol (rechts) und mit 1,3-Diaminobenzolderivaten (links)	73
10.12	Sieben einfache Verbindungen mit dem AAA-Muster wurden ausgesucht .	75
11.1	Tautomerie von Isocytosin führt zu selbstkomplementärer Komplexbildung	78
11.2	Verbindungen mit AAD-Muster	79
11.3	Verbindungen mit dem DDA-Muster	79
12.1	Das H-Brückenmuster ADA-DAD	80
12.2	Ausgangsverbindungen mit dem ADA-Muster	81

12.3	Ausgangsverbindungen mit dem DAD-Muster	82
12.4	Alle möglichen Kombinationen zwischen ADA- und DAD-Komponenten wurden angesetzt	84
12.5	Kristallausschnitte von fast allen in Abb. 12.4 aufgeführten Verbindungen mit sämtlichen repräsentativen H-Brücken in der Kristallstruktur	85
12.6	Form I vom polymorphen Co-Kristall aus N,N'-Bis-(4-bromophenyl)-me- lamin und 5,5-Diethylbarbitursäure	87
12.7	Form II vom polymorphen Co-Kristall aus N,N'-Bis-(4-bromophenyl)-me- lamin und 5,5-Diethylbarbitursäure	87
12.8	I) erster polymorpher Co-Kristall aus Glutarimid und 2,4-Diamino-6- phenyl-1,3,5-triazin mit dem ADADAD-Muster; II) eine ebene Anordnung beider Komponenten im Komplex; III) die Triazinfragmente bilden eine Kette aus	87
12.9	I) zweiter polymorpher Co-Kristall aus Glutarimid und 2,4-Diamino-6- phenyl-1,3,5-triazin; II) im Vergleich zum ersten Polymorph ist der Phenyl- rest ca. 30° aus der Ebene gedreht; III) ein 2D-Netzwerk aus H-Brücken in der Kristallstruktur	87
12.10	Chelidamsäure kann in zwei tautomeren Formen (ADA1R2) vorliegen . .	88
12.11	Kristallpackung der Komplexverbindung aus Chelidamsäure und 2,6-Di- aminopyridin entlang der a-Achse betrachtet	89
12.12	Im Kristallausschnitt A sind sämtliche H-Brückenbindungen von der an- ionischen ADA1R2-Verbindung in Blickrichtung der b-Achse gezeigt (in gelb markiert)...In Ansicht B pflanzt sich senkrecht zur c-Achse eine Kette aus diesen Anionen fort	89
12.13	In diesem Kristallausschnitt werden alle repräsentativen nicht-kovalenten Bindungen zwischen den protonierten DAD2-Komponenten und ihren in der Nähe befindlichen Nachbarmolekülen gezeigt	90
12.14	Chelidamsäurediester (ADA3R2) im thermodynamischen Gleichgewicht .	90
12.15	3,4-Dihydroxypyrrol-2,5-dicarbonsäuredimethylester (ADA2R2) mit intra- molekularen H-Brückenbindungen	91
13.1	1:1-Komplex zwischen 2,6-Diaminopyridin und Glutarimid (ADA4DAD3)	94
13.2	Die Überlagerung der symmetrieunabhängigen Komplexe in der asymme- trischen Einheit	94
13.3	Sämtliche H-Brückenbindungen zwischen dem 2,6-Diaminopyridin (in der Mitte angeordnet) und den Nachbarmolekülen.	95

13.4	Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP14	95
13.5	Darstellungen von möglichen 1:2-Komplexen mit entsprechenden H-Brückenmustern	96
13.6	Mögliche Anordnung von zwei 1,5,5-Trimethylhydantoin-Molekülen an einem 2,6-Diaminopurin nach Abmessung der Entfernung	97
13.7	Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP17	98
13.8	Darstellung von zwei 1:3-Komplexen zwischen Cyanursäure und 2,6-Diaminopyridin (links) bzw. zwischen Melamin und den Glutarimid (rechts)	99
13.9	1:3-Komplex aus Melamin und 3,3-Tetramethylglutarimid	100
13.10	Ein Ausschnitt aus der Kristallpackung von KP20 mit Blickrichtung entlang der c-Achse	100
13.11	In dieser Ansicht sind zwei übereinander gelagerte Komplexe (KP20) gezeigt	101
13.12	Die Kristallpackung der Verbindung aus Melamin und 3,3-Tetramethylglutarimid im Verhältnis von 1:3	101
14.1	Schematische 2D-Wasserstoffbrückenvernetzung zwischen Glutarimid und 2,4-Diaminopyrimidin	103
14.2	Eine Darstellung der Wasserstoffbrückenbindungen in einem repräsentativen Ausschnitt des Kristalls	104
14.3	Die Kristallpackung der Verbindung ADA4DAD5 mit Blickrichtung parallel zur (2 2 -2)-Ebene	105
14.4	Wasserstoffbrückenbindungen in dem ADA4DAD6-Komplex	106
14.5	Kristallpackung des ADA4DAD6-Komplexes entlang der (1-1 2)-Ebene betrachtet	107
14.6	Überlagerung von Verbindungen ADA6DAD2 und ADA6DAD6	108
14.7	Der obere Teil der Abbildung zeigt in der Mitte B eine Molekülüberlappung von acht 3-Ethyl-3-methylglutarimiden...Der untere Teil der Abbildung zeigt die strukturelle wie auch konformationelle Ähnlichkeit zwischen 3-Ethyl-3-methylglutarimid F und 3,3-Tetramethylglutarimid D	109
14.8	Drei Kristallauschnitte der Verbindungen ADA6DAD6 (rot: kristallisiert in $P2_1$), DAD1DAD6 (blau: kristallisiert in $P2_1/n$) und ADA4DAD6 (grün: kristallisiert in $P\bar{1}$)	110
14.9	Sieben verschiedene Konformationen von 2,4-Diamino-6-phenyl-1,3,5-triazin werden mit der von der MOMO-Rechnung verglichen	111
14.10	Darstellungen der Verbindungen ADA4DAD4, ADA3DAD4 und ADA1DAD4 aus verschiedenen Perspektiven	113

14.11	In dieser Abbildung sind drei Darstellungen der Verbindung mit dem YONLAO-Refcode aus der CSD in drei verschiedenen Perspektiven gezeigt	114
15.1	Strichformeln von vier Wirkstoffen	117
15.2	Tautomerisierung von Amilorid	119
15.3	Die günstigste Konformation eines der Tautomere	120
15.4	Die günstigste Konformation des zweiten Tautomers von Amilorid	120
15.5	Berechneter Komplex aus Amilorid und Glutarimidderivat	121
15.6	Drei verschiedene Perspektive zur Darstellung der Verbindung TIJMII . .	122
15.7	Ein Kristallausschnitt aus der Verbindung KP21 (Amiloridhydrochlorid und Metahol)	123
15.8	Kristallstruktur von Griseofulvin	125
15.9	Tautomerisierung von Amidinothioharnstoff	126
15.10	Rotation um die Einfachbindung am Amidinothioharnstoff	126
15.11	Eine mögliche Andockkonstellation zwischen Amidinothioharnstoff und Griseofulvin mit passendem H-Brückenmuster	127
15.12	Kristallstruktur von Amidinothioharnstoff	128
15.13	Das Molekül (Amidinothioharnstoff) von der Seite betrachtet	128
15.14	In diesem Kristallausschnitt sind fünf H-Brückenbindungen zwischen einem Schwefelatom und fünf Aminwasserstoffatomen aufgezeigt	129
15.15	Die günstigste Komplexkonstellation (aus Griseofulvin und Amidinothioharnstoff) in der SUPRA-Rechnung	130
15.16	Unter den zwanzig besten Konstellationen in der SUPRA-Rechnung (aus Griseofulvin und Amidinothioharnstoff)	130
15.17	Energetisch beste Konformation aus der SUPRA-Rechnung	132
15.18	Rang 25 in der SUPRA-Rechnung	132
15.19	Kristallausschnitt des Komplexes aus Trimethoprim und ADA1	133
15.20	Günstigster Komplex in der SUPRA-Rechnung	133
15.21	Achtbeste Konstellation in SUPRA-Rechnung	133
15.22	Ausschnitt aus der Kristallstruktur des Komplexes aus Trimethoprim und 3,3-Dimethylglutarimid	134
15.23	Ausschnitt aus der Kristallpackung des Komplexes zwischen Trimethoprim und ADA3	135
15.24	In der SUPRA-Rechnung energetisch günstigste Konformation (Trimethoprim und Glutarimid)	135

15.25	Der drittbeste Rang in der SUPRA-Rechnung (Trimethoprim und Glutarimid)	135
15.26	Ausschnitt aus der Kristallpackung (Komplex aus Trimethoprim und Glutarimid)	136
15.27	Pulverdiagramm von der Mischung aus Trimethoprim und 3,3-Tetramethylglutarimid (grün), Trimethoprim (violett) und 3,3-Tetramethylglutarimid (ADA1 in blau dargestellt)	137
15.28	Pulverdiagramm von der Mischung aus Trimethoprim und 3,3-Dimethylglutarimid (grün), Trimethoprim (violett) und 3,3-Dimethylglutarimid (blau)	137
15.29	Sechzehn verschiedene Konformationen von Trimethoprim	138
15.30	Von der Seite auf das Pyrimidin-Fragment gesehen	139
15.31	Eine andere leicht gekippte Blickrichtung der überlagerten Konformationen	139
15.32	Die Strukturen von Trimethoprim in den drei Protein-Bindetaschen . . .	140
15.33	Darstellung von sämtlichen H-Brückenbindungen zwischen Trimethoprim und der Proteinbindetasche (1dg5)	141
15.34	Trimethoprim in 1dg5	142
15.35	Trimethoprim in 2bfm	142
15.36	Ausbildung von H-Brückenbindungen des Trimethoprims in 2bfm	142
17.1	Das Konzept	153
18.1	Molekülstruktur von Verbindung KP1 mit anisotropen Auslenkungsparametern	155
18.2	Molekülstruktur von Verbindung KP2 mit anisotropen Auslenkungsparametern	157
18.3	Molekülstruktur von Verbindung KP3 mit anisotropen Auslenkungsparametern	159
18.4	Molekülstruktur von Verbindung KP4 mit anisotropen Auslenkungsparametern	161
18.5	Molekülstruktur von Verbindung KP5 mit anisotropen Auslenkungsparametern	163
18.6	Molekülstruktur von Verbindung KP6 mit anisotropen Auslenkungsparametern	165
18.7	Molekülstruktur von Verbindung KP7 mit anisotropen Auslenkungsparametern	167

18.8 Molekülstruktur von Verbindung KP8 mit anisotropen Auslenkungsparametern	169
18.9 Molekülstruktur von Verbindung KP9 mit anisotropen Auslenkungsparametern	171
18.10 Molekülstruktur von Verbindung KP10 mit anisotropen Auslenkungsparametern	173
18.11 Molekülstruktur von Verbindung KP11 mit anisotropen Auslenkungsparametern	175
18.12 Molekülstruktur von Verbindung KP12 mit anisotropen Auslenkungsparametern	177
18.13 Molekülstruktur von Verbindung KP13 mit anisotropen Auslenkungsparametern	179
18.14 Molekülstruktur von Verbindung KP14 mit anisotropen Auslenkungsparametern	181
18.15 Molekülstruktur von Verbindung KP15 mit anisotropen Auslenkungsparametern	183
18.16 Molekülstruktur von Verbindung KP16 mit anisotropen Auslenkungsparametern	185
18.17 Molekülstruktur von Verbindung KP17 mit anisotropen Auslenkungsparametern	187
18.18 Molekülstruktur von Verbindung KP18 mit anisotropen Auslenkungsparametern	189
18.19 Molekülstruktur von Verbindung KP18(l) mit anisotropen Auslenkungsparametern	189
18.20 Molekülstruktur von Verbindung KP18(m) mit anisotropen Auslenkungsparametern	189
18.21 Molekülstruktur von Verbindung KP18(r) mit anisotropen Auslenkungsparametern	189
18.22 Molekülstruktur von Verbindung KP19 mit anisotropen Auslenkungsparametern	191
18.23 Molekülstruktur von Verbindung KP20 mit anisotropen Auslenkungsparametern	193
18.24 Asymmetrische Einheit von Verbindung KP20 mit anisotropen Auslenkungsparametern	193

18.25Molekülstruktur von Verbindung KP21 mit anisotropen Auslenkungspara-	
rametern	195
18.26Molekülstruktur von Verbindung KP22 mit anisotropen Auslenkungspara-	
rametern	197
18.27Molekülstruktur von Verbindung KP23 mit anisotropen Auslenkungspara-	
rametern	199
18.28Molekülstruktur von Verbindung KP24 mit anisotropen Auslenkungspara-	
rametern	201
18.29Molekülstruktur von Verbindung KP25 mit anisotropen Auslenkungspara-	
rametern	203

Tabellenverzeichnis

3.1	Leitwerte zur Klassifizierung von H-Brücken	9
4.1	Kristallisationsansätze zwischen Akzeptor- und Donorverbindungen . . .	24
6.1	Gitterenergieberechnungen einiger hergestellten Verbindungen	41
7.1	Liste der besten mit FlexCryst gefundenen Kristallstrukturen von Verbindung ADA1DAD6 im Vergleich mit der experimentell bestimmten Struktur	51
8.1	Einfluss von H-Brücken auf die C=O-Streckschwingung am Beispiel von Aceton	58
10.1	Drei mögliche Konformere des 2,6-Diacetylpyridins sind in dieser Tabelle gezeigt	69
12.1	Homo-Dimer- bzw. Polymerketten-Bildung in Kristallstrukturen der Ausgangsverbindungen (ADA)	81
12.2	Homo-Dimer- bzw. Polymerketten-Bildung in den Kristallstrukturen der Ausgangsverbindungen (DAD)	82
12.3	Die Schmelztemperaturen der Komplexverbindungen liegen zwischen den Schmelztemperaturen der Ausgangsverbindungen	83
16.1	Die Löslichkeit von Cytosin wurde in achtzehn diversen Lösungsmitteln untersucht	148
18.1	Kristallographische Daten von Verbindung KP1	154
18.2	Kristallographische Daten von Verbindung KP2	156
18.3	Kristallographische Daten von Verbindung KP3	158
18.4	Kristallographische Daten von Verbindung KP4	160

18.5	Kristallographische Daten von Verbindung KP5	162
18.6	Kristallographische Daten von Verbindung KP6	164
18.7	Kristallographische Daten von Verbindung KP7	166
18.8	Kristallographische Daten von Verbindung KP8	168
18.9	Kristallographische Daten von Verbindung KP9	170
18.10	Kristallographische Daten von Verbindung KP10	172
18.11	Kristallographische Daten von Verbindung KP11	174
18.12	Kristallographische Daten von Verbindung KP12	176
18.13	Kristallographische Daten von Verbindung KP13	178
18.14	Kristallographische Daten von Verbindung KP14	180
18.15	Kristallographische Daten von Verbindung KP15	182
18.16	Kristallographische Daten von Verbindung KP16	184
18.17	Kristallographische Daten von Verbindung KP17	186
18.18	Kristallographische Daten von Verbindung KP18	188
18.19	Kristallographische Daten von Verbindung KP19	190
18.20	Kristallographische Daten von Verbindung KP20	192
18.21	Kristallographische Daten von Verbindung KP21	194
18.22	Kristallographische Daten von Verbindung KP22	196
18.23	Kristallographische Daten von Verbindung KP23	198
18.24	Kristallographische Daten von Verbindung KP24	200
18.25	Kristallographische Daten von Verbindung KP25	202

Literaturverzeichnis

- [1] Werner Gitt, *In sechs Tagen vom Chaos zum Menschen*, 5. überarbeitete Auflage, Hänssler-Verlag, Neuhausen-Stuttgart, **1998**
- [2] Thomas Steiner, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 50-80
- [3] Olaf Söntgen, *Entwicklung von Methoden zur Konformationsanalyse supramolekularer Komplexe in Kraftfeldprogrammen*, Dissertation, Universität Frankfurt, **2003**
- [4] Charles E. Mortimer, *Chemie: Das Basiswissen der Chemie*, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, **1996**
- [5] Jean-Marie Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH Verlagsgesellschaft mbH Weinheim, **1995**
- [6] Christer B. Aakeröy, Alicia M. Beatty und Destin S. Leinen, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1932-1936
- [7] Carsten Schmuck, *Chemie in unserer Zeit* **2001**, 35, 356-366
- [8] Holger Gohlke und Gerhard Klebe, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 2764-2798
- [9] Hans-Joachim Böhm und Gerhard Klebe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2588-2614
- [10] Jun Hyup Lee, Man-Jae Han, Sook Hee Hwang, Ihwa Jang, Seung Jun Lee, Seung Hoo Yoo, Jae Young Jho und Soo-Young Park, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7143-7146
- [11] Constantinos M. Paleos und Dimitris Tsiourvas, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1696-1711

- [12] Anton W. Bosman, Rint P. Sijbesma und E. W. Meijer, *Materials Today* **2004**, 7, 34-39
- [13] L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer und R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4071-4097
- [14] Wolfgang H. Binder, Sigrid Bernstorff, Christian Kluger, Laura Petraru und Michael J. Kunz, *Adv. Mater.* **2005**, 17, 2824-2828
- [15] Leonard J. Prins, David N. Reinhoudt und Peter Timmerman, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2446-2492
- [16] Marco A. Balbo Block und Stefan Hecht, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7146-7149
- [17] Joseph Puigmarti-Luis, Angel Perez del Pino, Elena Laukhina, Jordi Esquena, Vladimir Laukhin, Concepcio Rovira, Jose Vidal-Gancedo, Antonios G. Kanaras, Richard J. Nichols, Mathias Brust und David B. Amabilino, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1887-1891
- [18] Hui Shao und Jon R. Parquette, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2563-2566
- [19] Leland C. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6921-6940
- [20] URL: <http://www.its.caltech.edu/~atomic/snowcrystals/photos/photos.htm>
- [21] V.F. Petrenko und R. W. Whitworth, *Physics of Ice*, Oxford University Press, **1999**
- [22] A. V. Veselovsky, Yu. D. Ivanov, A. S. Ivanov, A. I. Archakov, P. Lewi und P. Jansen, *J. Mol. Recognit.* **2002**, 15, 405-422
- [23] Andrew M. Davis und Simon J. Teague, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 778-792
- [24] G.A. Jeffrey und W. Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1991**
- [25] Timothy J. Cashman und Brian R. Linton, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5457-5460
- [26] Gaetano Angelici, Giuseppe Falini, Hans-Jörg Hofmann, Daniel Huster, Magda Monari und Claudia Tomasini, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8037-8048
- [27] Jean-Luc Wietor und Rint P. Sijbesma, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 8282-8284

- [28] Christian B. Anfinsen, *Angew. Chem.* **1973**, 8, 1065-1073
- [29] Harald Lesch, *Zur thermodynamischen Stabilität von Proteinen: Fluoreszenzspektroskopische Untersuchungen am Beispiel des modifizierten Cytochrom c*, *Dissertation, Technische Universität München*, **2003**
- [30] Udo Feldkamp und Christof M. Niemeyer, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1888-1910
- [31] Friedrich C. Simmel, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 5968-5971
- [32] Stefan Kubik, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2-6
- [33] Monika Mazik, Heinz Bandmann und Willi Sickling, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 562-565
- [34] Sen-Itiroh Hakomori, *Pure and Appl. Chem.* **1991**, 63, 473-482
- [35] Florante A. Quiocho, *Annu. Rev. Biochem.* **1986**, 55, 287-315
- [36] W. I. Weis, K. Drickamer, *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, 65, 441-473
- [37] Anthony P. Davis und Richard S. Wareham, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 3160-3179
- [38] Xiangming Zhu und Richard R. Schmidt, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1932-1967
- [39] Emmanuel Klein, Yann Ferrand, Nicholas P. Barwell und Anthony P. Davis, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2733-2736
- [40] Gautam R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8492-8508
- [41] Gautam R. Desiraju, *Nature Materials* **2002**, 1, 77-79
- [42] Zoltan G. Hajos und David R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621
- [43] Mark S. Taylor und Eric N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 1550-1573
- [44] Claudia Höbartner und Scott K. Silverman, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 7564-7568
- [45] Dudley H. Williams, Elaine Stephens, Dominic P. O'Brien und Min Zhou, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 6760-6782
- [46] Dudley H. Williams, E. Stephens und M. Zhou, *J. Mol. Biol.* **2003**, 329, 389-399

- [47] Gerhard Quinkert, Ernst Egert und Christian Griesinger, *Aspekte der Organischen Chemie: Struktur*, Verlag Helvetica Chimica, Basel, **1995**
- [48] Frank H. Allen, W. D. Samuel Motherwell, Paul R. Raithby, Gregory P. Shields und Robin Taylor, *New J. Chem.* **1999**, 23, 25-34
- [49] Margaret C. Etter, John C. MacDonald und Joel Bernstein, *Acta Cryst.* **1990**, B46, 256-262
- [50] Margeret C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, 23, 120-126
- [51] Jack D. Dunitz, *CrystEngComm* **2003**, 5, 506-506
- [52] Gautam R. Desiraju, *CrystEngComm* **2003**, 5, 466-467
- [53] Andrew D. Bond, *CrystEngComm* **2007**, 9, 833-834
- [54] Christer B. Aakeröy und Debra J. Salmon, *CrystEngComm* **2005**, 7, 439-448
- [55] Alexander Degen, *Wasserstoffbrücken als strukturbildendes Element - Synthese und Berechnung supramolekulare Komplexe*, Dissertation, Universität Frankfurt, **2004**
- [56] Thomas J. Murray und Steven C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4010-4011
- [57] Nuria Campillo, Ibon Alkorta, Juan Antonio Paez und Pilar Goya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1889-1892
- [58] Wu Suen, Thomas G. Spiro, Lawrence C. Sowers und Jacques R. Fresco, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1999**, 96, 4500-4505
- [59] Yeng P. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3511-3515
- [60] El-Eulmi Bendeif, Slimane Dahaoui, Nourredine Benali-Cherif und Claude Lecomte, *Acta Cryst.* **2007**, B63, 448-458
- [61] Iwona Dabkowska, Maciej Gutowski und Janusz Rak, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2238-2248
- [62] Alaattin Güven, *Journal of Art and Sciences Sayı* **2005**, 4, 55-70

- [63] Minkyung Lim, Cheol Min Yoon, Gwangil An und Hakjune Rhee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3835-3839
- [64] Joel Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford University Press, **2002**
- [65] Carl Henrik Görbitz und Hans-Petter Hersleth, *Acta Cryst.* **2000**, B56, 526-534
- [66] Joanne L. Cook, Cristopher A. Hunter, Caroline M. R. Low, Alejandro Perez-Velasco und Jeremy G. Vinter, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 3780-3783
- [67] Christopher A. Hunter, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5424-5439
- [68] Kozo Hosokawa, Junichi Goto und Noriaki Hirayama, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 1296-1299
- [69] A. Vedani und J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7653-7658
- [70] G. M. Day, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, S. X. M. Boerrigter, R. G. Della Valle, E. Venuti, A. Dzyabchenko, J. D. Dunitz, B. Schweizer, B. P. van Eijck, P. Erk, J. C. Facelli, V. E. Bazterra, M. B. Ferraro, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, C. Liang, C. C. Pantelides, P. G. Karamertzanis, S. L. Price, T. C. Lewis, H. Nowell, A. Torrisi, H. A. Scheraga, Y. A. Arnautova, M. U. Schmidt und P. Verwer, *Acta Cryst.* **2005**, B61, 511-527
- [71] Detlef W. M. Hofmann, Ludmila N. Kuleshova und Mikhail Yu. Antipin, *Cryst. Growth and Des.* **2004**, 4, 1395-1402
- [72] Detlef W. M. Hofmann und Thomas Lengauer, *Acta Cryst.* **1997**, A53, 225-235
- [73] Hans-Joachim Bautsch, Joachim Böhm und Irmgard Kleber, *Einführung in die Kristallographie, 17. stark bearbeitete Auflage*, Verlag Technik GmbH Berlin, **1990**
- [74] Markus A. Neumann, Frank J. J. Leusen und John Kendrick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2427-2430
- [75] Tejender S. Thakur und Gautam R. Desiraju, *Crystal Growth and Design* **2008**, 8, 4031-4044
- [76] Andrew V. Trask, *Molecular Pharmaceutics* **2007**, 4, 301-309
- [77] Harald Krautscheid, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2403-2404

- [78] G. Geiseler und Heinz Seidel, *Die Wasserstoffbrückenbindung*, 1.Auflage, Vieweg-Verlag, Braunschweig, **1977**
- [79] Norman D. Coggeshall und Eleanor L. Saier, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5414-5418
- [80] Pimentel, G. C. und McClellan, A. L., *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, **1960**
- [81] Tomislav Friscic und William Jones, *Crystal Growth and Design* **2009**, 9, 1621-1637
- [82] Andrew V. Trask, Jacco van de Streek, W. D. Samuel Motherwell und William Jones, *Crystal Growth and Design* **2005**, 5, 2233-2241
- [83] Dario Braga und Fabrizia Grepioni, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4092-41202
- [84] D. Braga, S. L. Giaffreda, M. Curzi, Lucia Maini, M. Polito und Fabrizia Grepioni, *Journal of Thermal Analysis und Calorimetry* **2007**, 90, 115-123
- [85] Barbara Rodriguez-Spong, Christopher P. Price, Adivaraha Jayasankar, Adam J. Matzger und Naír Rodríguez-Hornedo, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2004**, 56, 241-274
- [86] Tomislav Friscic und Leonard R. MacGillivray, *Croatica Chemica Acta* **2006**, 79, 327-333
- [87] Shyam Karki, Tomislav Friscic, William Jones und W. D. Samuel Motherwell, *Molecular Pharmaceutics* **2007**, 4, 347-354
- [88] Adivaraha Jayasankar, David J. Good und Naír Rodríguez-Hornedo, *Molecular Pharmaceutics* **2007**, 4, 360-372
- [89] Adivaraha Jayasankar, Anongnat Somwangthanaroj, Zezhi J. Shao und Naír Rodríguez-Hornedo, *Pharmaceutical Research* **2006**, 23, 2381-2392
- [90] Eugene Y. Cheung, Simon J. Kitchin, Kenneth D. M. Harris, Yoshitane Imai, Nobuo Tajima und Reiko Kuroda, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14658-14659
- [91] Chinmay Maheshwari, Adivaraha Jayasankar, Neman A. Khan, Gregory E. Amidon und Naír Rodríguez-Hornedo, *CrystEngComm* **2009**, 11, 493-500

- [92] Shyam Karki, Tomislav Friscic und William Jones, *CrystEngComm* **2009**, 11, 470-481
- [93] Iain D. H. Oswald und Colin R. Pulham, *CrystEngComm* **2008**, 10, 1114-1116
- [94] K. Tanaka und F. Toda, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025-1074
- [95] Thomas J. Murray und Steven C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4010-4011
- [96] Andrew D. Burrows, Chin-Wing Chan, Mubarik M. Chowdhry, John E. McGrady und D. Michael P. Mingos, *Chemical Society Reviews* **1995**, 329-339
- [97] E. J. O'Brien, *Acta Cryst.*, **1967**, 23, 92-106
- [98] Deepali Gupta, Michael Roitzsch und Bernhard Lippert, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6643-6652
- [99] William L. Jorgensen und Julianto Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2008-2010
- [100] Julianto Pranata, Scott G. Wierschke und William L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2810-2819
- [101] Sathyanarayana Reddy Perumalla, E. Suresh und Venkateswara Rao Pedireddi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7930-7935
- [102] Shiki Yagai, Tomoyuki Iwashima, Takashi Karatsu und Akihide Kitamura, *Chem. Commun.* **2004**, 1114-1115
- [103] Blanca R. Manzano, Felix A. Jalon, M. Laura Soriano, M. Rodriguez, Antonio de la Hoz und Ana Sanchez-Migallon, *Crystal Growth and Design* **2008**, 8, 1585-1594
- [104] J.A. Zerkowski, J. C. MacDonald, C.T. Seto, D. A. Wierda und G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2382-2391
- [105] Annegret K. Hall, Jack M. Harrowfield, Brian W. Skelton und Allan H. White, *Acta Cryst.* **2000**, C56, 448-450
- [106] Joop H. ter Horst und Peter W. Cains, *Crystal Growth and Design* **2008**, 8, 2537-2542

- [107] Tutughamiarso, M. O., *Diplomarbeit, Universität Frankfurt*, **2007**
- [108] Darell W. Kuykendall, Cyrus A. Anderson und Steven C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2009**, 11, 61-64
- [109] Hao Sun und Angel E. Kaifer, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3845-3848
- [110] Felix H. Beijer, Huub Kooijman, Anthony L. Spek, Rint P. Sijbesma und E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 79-82
- [111] Xiao-Qiang Li, Xi-Kui Jiang, Xiao-Zhong Wang und Zhan-Ting Li, *Tetrahedron* **2004**, 60, 2063-2069
- [112] Serge H. M. Sntjens, Rint P. Sijbesma, Marcel H. P. van Genderen und E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7487-7493
- [113] Ronald F. M. Lange, Felix H. Beijer, Rint P. Sijbesma, Rob W. W. Hooft, Huub Kooijman, Anthony L. Spek, Jan Kroon und E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 969-971
- [114] Genivaldo Julio Perpetuo und Jan Janczak, *Acta Cryst.* **2007**, C63, o301-o302
- [115] Peter Timmerman und Leonard J. Prins, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3191-3205
- [116] Luis M. A. Perdigao, Neil R. Champness und Peter H. Beton, *Chem. Commun.* **2006**, 538-540
- [117] Shiki Yagai, Sankarapillai Mahesh, Yoshihiro Kikkawa, Kanako Unoike, Takashi Karatsu, Akihide Kitamura und Ayyappanpillai Ajayaghosh, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 4769-4772
- [118] Anupama Ranganathan, V. R. Pedireddi und C. N. R. Rao, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1752-1753
- [119] Michael M. Bishop, Leonard F. Linoy, Brian W. Skelton und Allan H. White, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 377-382
- [120] Mino R. Caira, *Molecular Pharmaceutics* **2007**, 4, 310-316
- [121] Andrew V. Trask, *Molecular Pharmaceutics* **2007**, 4, 301-309
- [122] Prashant M. Bhatt, Yaser Azim, Tejender S. Thakur und Gautam Desiraju, *Crystal Growth and Design* **2009**, 9, 951-957

- [123] H. J. Böhm, G. Klebe und H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg · Berlin · Oxford, 1996*
- [124] Andrew D. Bond, Roland Boese und Gautam R. Desiraju, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 625-630
- [125] Andrea Pretscher, Magnus Brisander, Annette Bauer-Brandl und Lars Kr. Hansen, *Acta Cryst.* **2001**, C57, 1217-1219
- [126] Ewa Zeslawska, Andrea Schweinitz, Annette Karcher, Peter Sondermann, Stefan Sperl, Jörg Stürzebecher und Uwe Jacob, *J. Mol. Biol.* **2000**, 301, 465-475
- [127] Dieter Steinhilber, Manfred Schubert-Zsilavecz und Hermann Josef Roth, *Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2005*
- [128] G. Giuseppetti, C. Tadini und G. P. Bettinetti, *Acta Cryst.* **1994**, C50, 1289-1291
- [129] Hiroshi Nakai, Mamoru Takasuka und Motoo Shiro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1984**, 1459-1464
- [130] Alexander W. Schüttelkopf, Larry W. Hardy, Stephen M. Berkerly und William N. Hunter, *J. Mol. Biol.* **2005**, 352, 105-116
- [131] G. M. Sheldrick, *SHELXTL (Version 5.1), Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 1997*
- [132] G. M. Sheldrick, *SHELXS97 and SHELXL97, University of Göttingen, Germany, 1997*

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Materialien sind als solche kenntlich gemacht.

(Ort, Datum)

(Ton Quoc Cuong)

Meine akademischen Lehrer waren:

Prof. Dr. Norbert Auner, Prof. Dr. Bernd O. Kolbesen, Prof. Dr. Martin U. Schmidt,
Prof. Dr. Ferdi Schüth, Prof. Dr. Martin Trömel, Prof. Dr. Matthias Wagner

Prof. Dr. Ernst Egert, Prof. Dr. Joachim Engels, Prof. Dr. Christian Griesinger, Prof.
Dr. Michael Göbel, Prof. Dr. A. Stephen K. Hashmi, Prof. Dr. Dieter Rehm

Prof. Dr. Bernd Brutschy, Prof. Dr. Karl Hensen, Prof. Dr. Thomas Prisner

Prof. Dr. Wolf Aßmus, Dr. Jürgen Glinnemann, Prof. Dr. Dr. h.c. Karl-Ontjes Groe-
neveld, Prof. Dr. Christian Jochum, Prof. Dr. Günther Schmalzing, Prof. Dr. Erich F.
Paulus, Prof. Dr. Björn Winkler

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Ton Quoc Cuong
Am Nidderfeld 4
61130 Nidderau
Tel.: 06187-25821
Email: cuong_ton@hotmail.com
*12.12.1976 in Saigon



Schulen

Grundschule:

1982 - 1984 Grundschulbesuch in Saigon
1985/86 - 1989 Albert-Schweitzer-Schule
in Nidderau

Integrierte Gesamtschule:

1989 - 1994 Bertha-von-Suttner-Schule
in Nidderau

Oberstufengymnasium:

1994 - 1997 Georg-Christoph-Lichtenberg-Oberstufengymnasium in Bruchköbel

Chemiestudium an der Goethe-Universität in Frankfurt am Main

Grundstudium:

WS 1997/98 - 2001
Diplomarbeit bei Prof. Dr. Ernst Egert
Diplomthema: „Synthese und Kristallstrukturbestimmung von Hydrazonen“

Hauptstudium:

2001 - SS 2004

Promotion:

2004 - 2009 bei Prof. Dr. Ernst Egert
Thema der Doktorarbeit: „Kristallstruktur-Design und konzeptionelle Entwicklung zur frühzeitigen Erkennung von supramolekularen Komplexen“

Veröffentlichungen:

- [1] E. F. Paulus, W. Joswig, V. Böhmer, M.Saadioui, J. Angelkort, N. Buchsbaum, J. Djanhan, N. Gumann, M. Peters und Q. C. Ton, *Z. Kristallogr.* **2002**, NCS 217, 398-400
- [3] Q. C. Ton und M. Bolte, *Acta Cryst.* **2004**, E60, o616-0617
- [2] Q. C. Ton und M. Bolte, *Acta Cryst.* **2004**, E60, o1019-01020
- [4] Q. C. Ton und M. Bolte, *Acta Cryst.* **2004**, E60, o1129-01130

